

Untersuchung zur Wirksamkeit
einer hochdosierten Prazepam-Behandlung
bei endogenen Depressionen

Guido Langwieser

*Liss,
Limchen
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0075

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Untersuchung zur Wirksamkeit einer hoch-
dosierten Prazepam-Behandlung bei endo-
genen Depressionen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Guido Langwieser

aus
München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02. 08. 1984

VORWORT

Die vorliegende Dissertation hat zur Grundlage eine offene Untersuchung über den möglichen antidepressiven Wirkungsgrad von Prazepam (Demetrin^R) und eventuelle Nebenwirkungen. Die Untersuchung wurde an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Zeit vom Juli 1980 bis zum Juli 1981 durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr.med.H.E.Klein, bis Februar 1984 Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und jetzt Direktor des Bezirkskrankenhauses Regensburg, für die Überlassung des Themas und für sein Verständnis und seine hilfreichen Ratschläge danken.

München, im Mai 1984

Guido Langwieser

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0. Einführung	1
2.0. Problemstellung	4
3.0. Material und Methode	5
4.0. Ergebnisse	9
4.1. Patientenpopulation	9
4.2. Psychopathologie	10
4.2.1. AMDP - Dokumentation	10
4.2.2. Hamilton - Depression - Scale	14
4.2.3. Clinical Global Impression	17
4.2.4. Global Assessment Scale	22
4.2.5. Self - Anxiety - Rating - Scale	24
4.2.6. Eigenschaftswörterliste	24
4.2.7. Schlaftagebuch	26
4.3. Dosierung	28
4.4. Zusatzmedikation	28
4.5. Gewicht	28
4.6. Dexamethason - Hemm - Test	28
4.7. Plasmaspiegel	33
4.8. Blutdruck und Puls	37
4.9. Laborparameter	37
4.10. EKG	37
4.11. EEG	38
4.12. Zusammenfassende Beurteilung	39
5.0. Diskussion	46
6.0. Zusammenfassung	57
Anhang: Abbildungen 1 - 32	59
Einzelkasuistiken der Patienten	81
Literaturverzeichnis	91

1.0. EINFÜHRUNG

Seit der Entwicklung des Chlordiazepoxids im Jahre 1960 haben die Benzodiazepine einen festen Platz in der psychiatrischen Pharmakotherapie. Durch die Entwicklung von Benzodiazepin-Derivaten mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften und Wirkungsprofilen vergrößerte sich im Laufe der Zeit ihr Anwendungsbereich. Für die unterschiedlichen Indikationen stehen Benzodiazepin-Derivate zur Verfügung, bei denen entweder die anxiolytische/sedative, die muskelrelaxierende oder die antikonvulsive Wirkung im Vordergrund steht (1). Wegen ihrer geringen Toxizität haben die Benzodiazepine andere Tranquilizer wie die Carbaminsäure-Derivate oder die Barbiturate zunehmend verdrängt. Außerhalb ihres klassischen Anwendungsgebietes, nämlich der mit Angstzuständen verbundenen Krankheiten, werden Benzodiazepine auch bei der Delir-Behandlung (2) erfolgreich eingesetzt. Darüber hinaus werden sie schon seit längerer Zeit als Zusatzmedikation bei der Behandlung endogener Depressionen verwendet (3).

Anfangs der 70er Jahre wurde u.a. von RICKELS et al. (45) die Frage untersucht, ob den Benzodiazepin-Tranquilizern auch eine eigenständige antidepressive Wirkung zukommen könnte. Dabei spielte die Hoffnung eine Rolle, die oft mit störenden vegetativen Nebenwirkungen behafteten tri- und tetrazyklischen Antidepressiva durch weniger toxische Pharmaka ersetzen zu können. In den 70er Jahren kamen einige vergleichende Untersuchungen mit der Fragestellung, ob die Benzodiazepine eine ähnliche antidepressive Wirkung entfalten können wie die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, zu überwiegend negativen Ergebnissen (46).

Allerdings waren die verabreichten Diazepam- und Chlordiazepoxid-Dosen im Vergleich zu späteren Studien relativ niedrig (tägliche Höchstdosen für Diazepam 20 - 40 mg, für Chlordiazepoxid 40 - 120 mg).

In den Jahren 1971 - 73 wurde im Nervenkrankenhaus Schussenried der Tranquilizer Prazepam (Demetrin^R) auf eine eventuelle antidepressive Wirkung hin untersucht. Dabei lag die Dosierung beim Vierfachen der zur Anxiolyse ausreichenden Dosis. Bei dem Patientenkollektiv, das in die Untersuchung einging, handelte es sich vorwiegend um endogen depressive Patienten, jedoch wurden auch Patienten mit depressiver Symptomatik im Rahmen anderer Erkrankungen aufgenommen. Aufgrund dieser Untersuchungen konnte G.MALL in ihrer Dissertation aus dem Jahre 1975 (37) bei 80 Prozent der Fälle einen guten oder sehr guten Therapieerfolg feststellen.

Für die Annahme einer antidepressiven Wirkung eines Pharmakons muß gefordert werden, daß neben einer Anxiolyse auch eine Lösung der depressiven Behemtheit und eine deutliche Stimmungsaufhellung bewirkt werden (9). Bei sehr frühen Untersuchungen, kurz nach der Entwicklung des Prazepams, wurde die Frage nach solchen Wirkungen teils positiv (7), teils negativ (9) beantwortet. Besonders BÜHME (10) hat auf die Gefahr hingewiesen, "die subjektiv oft so eindrucksvoll erlebte anxiolytische Wirkung als quasi antidepressive Funktion eines Tranquilizers zu klassifizieren" (10, S.2106).

CASSANO und CONTI (14) kamen in faktorenanalytischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß bei endogen depressiven Patienten die Symptome Angst, Depression und Schlaflosigkeit in hohem Maße korrelieren, so daß eine scharfe Grenzziehung unmöglich ist.

Neben diesen Ansätzen, die in ihren Ergebnissen als therapeutische Konsequenz einen in erster Linie unterstützenden Einsatz der Tranquilizer bei der Depressionsbehandlung nahelegen, gibt es in neuerer Zeit auch Erkenntnisse vonseiten der biologisch arbeitenden Forschungsrichtungen in der Psychiatrie, die möglicherweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine und den somatischen Ursachen endogener Depressionen hinweisen.

Über den Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine herrschte bis vor einigen Jahren weitgehende Unklarheit. Inzwischen fand man heraus, daß die Benzodiazepine über spezifische Benzodiazepin-Rezeptoren die hemmende Funktion des Neurotransmitters γ - Aminobuttersäure (GABA) verstärken (25).

Im Jahre 1981 nun entdeckten GERNER und HARE (20), daß bei endogen depressiven Patienten die Konzentration von GABA in Liquor signifikant erniedrigt ist. Interessant ist dabei vor allem, daß sich der GABA-Spiegel im Liquor bei Patienten, die sich von einer depressiven Phase erholt haben, wieder normalisiert. Diese Tatsache läßt in Verbindung mit den oben genannten Erkenntnissen über den Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine daran denken, daß Benzodiazepine (wegen ihrer verstärkenden Wirkung auf GABA-erge Neurone) mit der Pathophysiologie der endogenen Depression in Verbindung gebracht werden könnten.

Zweck dieser Arbeit ist es, anhand einer offenen Prüfung eine mögliche antidepressive Wirkung von Prazepam (Demetrin^R) in hoher Dosierung und eventuell auftretende Nebenwirkungen nachzuweisen.

2.0. PROBLEMSTELLUNG

2.1. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob sich bei endogen depressiven Patienten unter der Behandlung mit hohen Dosen des Tranquilizers Prazepam (Demetrin^R) ein eigenständig antidepressiver Effekt feststellen läßt. Dieser soll nur dann als vorhanden angesehen werden, wenn über einen beruhigenden, anxiolytischen und eventuell euphorisierenden Effekt (und eine rein dadurch erklärbare Besserung des klinischen Gesamtbefundes) hinaus eine phänomenologisch deutlich abtrennbare stimmungsaufhellende Wirkung beobachtet werden könnte.

2.2. Außerdem sollte nach einer quantitativen Beziehung gesucht werden zwischen einer eventuell vorhandenen antidepressiven Wirkung und dem steady-state Plasmaspiegel von N-Desmethyl-Diazepam, dem Hauptmetaboliten von Prazepam.

2.3. Schließlich sollten eventuell unerwünschte Wirkungen einer Hochdosistherapie mit Prazepam erkannt werden, insbesondere das eventuelle Auftreten einer "Rebound-Insomnia" nach Absetzen des Präparates.

3.0. MATERIAL UND METHODE

3.1. Art der Untersuchung

Offene Prüfung von Präzepam

3.2. Auswahl der Patienten

10 stationäre Patienten beiderlei Geschlechts, die an einer endogenen Depression erkrankt sind und diagnostisch unter ICD. Nr. 296.1 und 296.3 (9.Revision) eingeordnet werden können und den Kriterien einer "Major Depressive Disorder" des RDC-Systems genügen.

3.3. Alter der Patienten

Zwischen 20 und 65 Jahre

3.4. Einschlusskriterien

Die gegenwärtige Krankheitsepisode soll mindestens die 2.depressive Erkrankungsphase (oder die gesicherte 1.Phase) darstellen. Der Mindestscore auf der Hamilton-Depression-Rating-Scale am Tag 0 soll 16 Punkte betragen, wobei die Differenz zwischen Tag -4 und Tag 0 nicht mehr als 8 Punkte aufweisen soll. Ein informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS Nr. V 101 863 und 1 A-5/112 640 ist Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie.

3.5. Ausschlußkriterien

- Hochdruck
- Diabetes
- alle Erkrankungen, die mit differenten Medikamenten
behandlungsbedürftig sind
- alle schweren körperlichen Erkrankungen, insbesondere
Myasthenia gravis
- chronischer Alkoholismus
- bekannte Neigung zu Medikamentenabhängigkeit
- bekanntes "Nichtansprechen" auf thymoleptische Behandlung
- positiver Schwangerschaftstest

3.6. Dauer der Behandlung

Vor Behandlungsbeginn ist eine 3-tägige wash-out Periode bei gleichzeitiger Placebo-Gabe vorgesehen. Die Prazepam-Behandlung soll 21 Tage dauern; danach schließt sich eine 6-tägige Placebo-Phase an, um den eventuellen antidepressiven Behandlungserfolg zu kontrollieren. Diese anschließende Auswasch-Phase erscheint gerechtfertigt, da von einer Halbwertszeit des Nor-Diazepams von 3 Tagen ausgegangen werden kann. Theoretisch ist z.B. bei einer Ausgangsdosierung von 80 mg Prazepam/die nach 6 Tagen noch ein Wirkspiegel vorhanden, welcher dem steady-state der üblichen anxiolytischen Dosis von 20 mg/die entspricht. Zum anderen ist es möglich abzuklären, ob als Absetzerscheinung Schlafstörungen (= "Rebound Insomnia") auftreten können. Weil es sich hier um einen Pilotversuch handelt, soll anschließend mit trizyklischen Antidepressiva weiterbehandelt werden, auch wenn der klinische Eindruck einer Besserung vorhanden ist, da der antidepressive Effekt der klassischen Antidepressiva bereits empirisch gesichert ist.

3.7. Dosierung

Die Patienten erhalten Prazepam in einer Dosierung von 1 mg/Körpergewicht/die (aufgerundet auf die nächsten 10 vollen mg). Es ist folgendes Applikationsschema vorgesehen: morgens 20 mg

mittags 20 mg

abends um 21.00 Uhr restliche Dosis.

Die gewählte Anfangsdosierung wird während der gesamten Untersuchungsdauer von 21 Tagen konstant beibehalten.

3.8. Zusatzmedikation

Bei Bedarf Chloralhydrat

3.9. Untersuchungsgang und Untersuchungsinstrumente

Untersuchungsinstrumente:

Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) an den Tagen:

-4, 0, 2, 4, 7, 10, 21 und 28

Eigenschaftswörterliste nach Janke und Debus (EWL-K)

an den Tagen: -4, 0, 2, 4, 7, 10, 21 und 28

AMDP 3+4 an den Tagen: -4, 0, 7, 14, 21 und 28

Global Assessment Scale nach Spitzer und Endicott (GAS)

an den Tagen: -4, 0, 2, 4, 7, 10, 14, 21 und 28

Selbstbeurteilungs-Angst-Skala nach Zung (SAS)

an den Tagen: -4, 0, 2, 4, 7, 14, 21 und 28

Beschwerdeliste v. Zerssen (B-L) an den Tagen:

-4, 0, 2, 4, 7, 10, 14, 21 und 28

Schlafstagebuch täglich um 8.00 Uhr morgens (siehe Abb. 19-22)

Zusatzuntersuchungen:

EEG an den Tagen: -4, 0, 7, 14, 21 und 28

EKG an den Tagen: -4, 7, 14, 21 und 28

Dexamethason-Test am Tag -4

Laborchemie mit Kreatinin, Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Gamma-GT sowie Blutbild an den Tagen:

14, 7, 14, 21 und 28

Plasmaspiegel von Prazepam und N-Desmethyl-Diazepam an den Tagen: -4, 0, 2, 4, 7, 10, 14, 21 und 28

3.10. Vorzeitiger Abbruch der Untersuchung

- Aus allgemeinen medizinischen Notwendigkeiten bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen oder bei unzumutbarer Wirkungslosigkeit kann die Untersuchung jederzeit beendet werden. Die genauen Abbruchgründe werden dokumentiert.
- Wirkungslosigkeit liegt dann vor, wenn nach einer 10-tägigen Prazepam-Therapie sich keine im HAMD manifestierende Besserung abzeichnet.
- Patienten, die mindestens 10 Tage mit Prazepam behandelt wurden und aus den oben genannten Gründen die Untersuchung vorzeitig beenden mußten, werden nicht ersetzt.

4.0. ERGEBNISSE

4.1. Patientenpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Prazepam-Prüfung wurden 10 Patienten, 9 Frauen und 1 Mann, mit Prazepam in hoher Dosierung behandelt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 48,8 Jahre. Bei allen Patienten handelte es sich um die gesicherte Phase einer endogenen Depression; außer bei Patient Nr.9 war es die mindest 2. abgrenzbare Phase einer endogenen depressiven Erkrankung. Bei Patient Nr.9 hingegen wurde zwar zunächst die gesicherte 1. Phase einer endogenen Depression diagnostiziert. Im weiteren Verlauf aber konnte die Differentialdiagnose "Psychose auf dem Boden eines Vitamin B₁₂ - Mangels" nicht ausgeschlossen werden. Von den insgesamt 10 Patienten mußten 5 Patienten die Untersuchung vorzeitig beenden:

- Patient Nr.1: Abbruch der Prazepam-Behandlung am Tag 17
wegen therapeutischer Unwirksamkeit
- Patient Nr.2: Abbruch der Prazepam-Behandlung am Tag 19;
Verweigerung der Medikamenteneinnahme
- Patient Nr.3: Abbruch der Prazepam-Behandlung am Tag 12;
therapeutische Unwirksamkeit
- Patient Nr.4: Abbruch der Prazepam-Behandlung am Tag 14;
therapeutische Unwirksamkeit
- Patient Nr.10: Abbruch der Prazepam-Behandlung am Tag 12;
therapeutische Unwirksamkeit

Der Behandlungsverlauf ist den Einzelkasuistiken zu entnehmen (siehe Anhang).

5 Patienten konnten über den vorgesehenen Untersuchungszeitraum von 21 Tagen mit Prazepam behandelt werden, wobei 3 Patienten (Nr.6, Nr.7 und Nr.9) über einen Zeitraum von 28 Tagen behandelt wurden.

Die im Untersuchungsdesign eingeplante anschließende Placebo-Phase wurde nicht durchgeführt, da bei 3 der 5 Patienten aus medizinischer Sicht sofort eine andere antidepressive Therapie indiziert war und 2 Patienten (Nr.6 und Nr.9) - beide über 28 Tage mit Prazepam behandelt - auf Entlassung drängten. Patient Nr.6 wurde im Anschluß an die Prazepam-Behandlung auf ein trizyklisches Antidepressivum umgestellt und ambulant weitertherapiert. Patient Nr.9 wurde mit einer niedrigen Prazepam-Dosierung entlassen.

Hinsichtlich der diagnostischen Zuordnungskriterien wurden 9 der 10 Patienten anhand der ICD.Nomenklatur (9.Revision) als "endogen depressiv" diagnostiziert (40). Bei einem Patienten (Nr.6) zeigte das Krankheitsbild im Längsschnittverlauf Merkmale einer "schizo-affektiven Psychose", wobei jedoch bei der jetzigen Erkrankung die depressive Komponente im Vordergrund stand.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Anamnesedaten der Patienten, die Diagnosen anhand der ICD.Nomenklatur, die Häufigkeit der Erkrankung und die Behandlungsdauer mit Prazepam eingetragen.

4.2. Psychopathologie

4.2.1. AMDP-Dokumentation

Die AMDP 3- und AMDP 4-Bögen (psychischer Befund und somatischer Befund) des AMDP-Systems (5) wurden statistisch ausgewertet, einerseits die Einzelsymptome und andererseits die Syndrome vergleichend

ANAMNESEDATEN DER PATIENTEN

Pat.Nr.	♀/♂	Alter	ICD.Nr.	Phase	Behandlungsdauer mit Prazepam
1	♀	58	296.1	4.Phase	17 Tage
2	♀	32	296.1	3.Phase	19 Tage
3	♀	55	296.3	wiederholte Phase	12 Tage
4	♀	34	296.1	2. Phase	14 Tage
5	♀	48	295.7	2. depressive Phase	21 Tage
6	♀	47	296.1	3. Phase	28 Tage
7	♀	67	296.1	2. Phase	28 Tage
8	♀	40	296.1	2. Phase	21 Tage
9	♂	54	296.1	1. Phase	28 Tage
10	♀	53	296.1	3. Phase	12 Tage

Tabelle 1

für die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte. Die Besserung der Einzelsymptome wurde anhand des McNemar- und des Q-Tests statistisch berechnet. Die Zuordnung der Einzelmerkmale zu den 12 Syndromen erfolgte nach ANGST et al. (4). Die Veränderung der Syndrome zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wurde varianzanalytisch (ANOVA) berechnet.

4.2.1.2. Einzelsymptome

Im folgenden werden die Einzelsymptome der AMDP 3- und AMDP 4-Bögen aufgeführt, die unter der Therapie anhand statistischer Berechnungen (McNemar- und Q-Test) eine signifikante Besserung aufwiesen.

AMDP 3

Anhand des McNemar-Tests konnte für das Einzelsymptom "innerlich unruhig" zwischen 7 und Tag 21 eine signifikante Besserung von 100 % ($p \leq 0,1$; $n = 7$) errechnet werden.

AMDP 4

Anhand des Q-Tests konnte für den gesamten Untersuchungszeitraum für das Symptom "Durchschlafstörungen" eine signifikante Besserung von 84 % ($p \leq 0,1$) errechnet werden, für das Symptom "Schwitzen" eine Besserung von 100 % ($p \leq 0,1$).

Anhand des McNemar-Tests zeigte sich zwischen Tag 0 und Tag 7 eine signifikante Besserung von 49 % ($p \leq 0,1$; $n = 10$) für das Einzelsymptom "Durchschlafstörungen".

Für das Symptom "Verkürzung der Schlafdauer" ergab sich zwischen Tag 0 und Tag 7 eine signifikante Besserung von 62 % ($p \leq 0,1$; $n = 10$).

4.2.1.3. AMDP-Syndrome

Von den von ANGST et al. (4) ermittelten Syndromkomplexen zeigten unter der Prazepam-Behandlung 2 Syndrome eine signifikante Veränderung.

SOMATISCH-DEPRESSIVES SYNDROM

Wie aus den Abbildungen 1, 2 und 3 ersichtlich, zeigte sich unter der Prazepam-Behandlung eine deutliche Besserung der somatisch-depressiven Symptomatik. Innerhalb der ersten 7 Behandlungstage (Abb.1) kam es zu einer signifikanten Besserung ($p \leq 0.05$, $n = 10$). In Abbildung 2 ist der Verlauf des somatisch-depressiven Krankheitsbildes über die 21-tägige Prazepam-Behandlung abgebildet; während dieser Beobachtungsperiode ergab sich eine signifikante Besserung ($p \leq 0.001$, $n = 7$). Wie ersichtlich, stabilisiert sich die innerhalb der ersten Behandlungswoche eingetretene Besserung, und es kommt in der 3. Behandlungswoche zu einer weiteren Reduktion dieser Symptomatik. In Abbildung 3 ist der Verlauf der 3 Patienten abgebildet, die über 28 Tage mit Prazepam behandelt wurden. Der Verlauf entspricht dem der 21-tägigen Beobachtungsperiode, und es zeigt sich, daß sich in der 4. Behandlungswoche noch eine weitere Reduktion der somatisch-depressiven Symptome einstellte. Für die verbleibenden 3 Patienten ließ sich für die 28-tägige Untersuchungsperiode eine signifikante Besserung von $p \leq 0.05$ ermitteln.

GEHEMMT-DEPRESSIVES SYNDROM

In den Abbildungen 4 und 5 ist der Verlauf des gehemmt-depressiven Syndroms abgebildet. Wie ersichtlich, zeigte sich unter der 21-tägigen Prazepam-Behandlung eine signifikante Besserung der

gehemmt-depressiven Symptomatik, wobei die Besserung erst nach der ersten Behandlungswoche auftritt ($p \leq 0.05$; $n = 7$).

In Abbildung 5 ist der Verlauf der Behandlung der 3 Patienten abgebildet, die 28 Tage mit Prazepam behandelt wurden. Es zeigte sich für diese 3 Patienten im Behandlungsverlauf eine signifikante Besserung ($p \leq 0.05$), wobei es hier erst in der 3. Behandlungswoche zu einer deutlichen Besserung der gehemmt-depressiven Symptomatik kommt.

4.2.2. HAMILTON-DEPRESSIONS-SKALA (HAMD)

Die von HAMILTON im Jahre 1960 entwickelte Fremdbeurteilungsskala soll den Schweregrad der Depression beurteilen (27). Dabei werden 21 depressive Symptome nach Vorhandensein bzw. Ausprägungsgrad vom Untersucher beurteilt. Anhand eines ermittelten Gesamtscores lassen sich der Verlauf der Depression bzw. der Veränderung des psychopathologischen Bildes feststellen. Wie bereits im Untersuchungsdesign beschrieben, kam diese Skala am Tag -4 (vor Behandlungsbeginn) und an den Tagen 0, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 zur Anwendung.

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die einzelnen Gesamtrohwerte der Patientengruppe zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten eingetragen.

In Abbildung 6 ist der Verlauf des psychopathologischen Zustandsbildes, gemessen anhand der HAMD, aufgetragen ($n = 10$).

HAMILTON-DEPRESSION-RATING-SCALE (HAM-D)

Pat.Nr.	TAG -4	TAG 0	TAG 2	TAG 4	TAG 7	TAG 10	TAG 14	TAG 21	TAG 28
1	44	44	43	36	32	36	32		
2	30	28	20	25	29	31	25		
3	27	27	20	19	25	23			
4	33	32	28	25	20	25	21		
5	43	37	35	32	27	26	25	15	
6	32	29	24	21	25	15	16	2	0
7	32	33	32	30	37	39	35	28	25
8	29	28	31	16	20	19	14	14	
9	37	37	39	34	22	15	10	2	0
10	38	33	31	33	33	32			

Tabelle 2

Wie aus Abb.6 zu ersehen, zeigt sich innerhalb der ersten 14 Behandlungstage eine leichte Reduktion der depressiven Symptomatik, wobei zu erkennen ist, daß die Patienten zu Behandlungsbeginn einen sehr hohen Depressionsscore aufwiesen. Trotz Besserung der Depression zeigen jedoch die Patienten am 14. Behandlungstag immer noch eine sehr deutliche depressive Symptomatik. Am Tag 21 ergibt sich eine deutliche Besserung des depressiven Bildes; es ist jedoch zu beachten, daß zu diesem Zeitpunkt nur noch 5 Patienten in die Untersuchung involviert waren. Die 3 Patienten, die über 28 Tage mit PRAZEPAM behandelt wurden, zeigen zwischen Tag 21 und Tag 28 eine fortschreitende Besserung des depressiven Bildes.

In den Abbildungen 7 - 16 sind die Einzelverläufe der 10 Patienten, gemessen anhand der HAMD, aufgetragen.

Wie aus Tabelle 2 und aus den Abbildungen ersichtlich, verbesserte sich der Zustand bei 4 Patienten in einem Untersuchungszeitraum von 21 Tagen, wobei Patient Nr.6 und Patient Nr.9 zu diesem Zeitpunkt als weitgehend symptomfrei beurteilt werden konnten, während bei Patient Nr.5 und Patient Nr.8 zwar im Vergleich zu Untersuchungsbeginn eine Besserung des depressiven Bildes festgestellt werden konnte; doch ist zu berücksichtigen, daß die Aufnahmekriterien für die Untersuchung einen HAMD-Score von mindestens 16 Punkten erforderten. Der Patient Nr.7 zeigte unter einer 4-wöchigen Prazepam-Behandlung keine Veränderung der depressiven Symptomatik.

4.2.3. CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI)

Anhand dieser vom amerikanischen NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH im Jahre 1970 entwickelten Fremdbeurteilungsskala (41) werden vom Arzt der Schweregrad der Krankheit, die Zustandsänderung während der Beobachtungsperiode sowie die gewünschte Arzneimittelwirkung eingeschätzt.

In den nachfolgenden Tabellen 3, 4, 5 sind die jeweiligen Items und die ermittelten Werte festgehalten.

In Tabelle 3 sind die Beurteilungen der "Schwere der Erkrankung" aufgetragen. Der Untersucher hat auf einer Skala zwischen 1 = "nicht beurteilbar", 2 = "nicht krank" bis 8 = "extrem schwer krank" das jeweilige Zustandsbild der Erkrankung zu beurteilen. Wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, wurden die Patienten Nr.1,2,3,4,5,7,8,10 während der gesamten Beobachtungsperiode als "deutlich krank" bis "schwer krank" beurteilt. Die Patienten Nr.6 und Nr.9 zeigten unter der Prazepam-Behandlung eine Besserung ihres Krankheitsbildes, so daß sie am Ende der Untersuchung als "leicht" bis "mäßig krank" beurteilt werden konnten.

In Tabelle 4 sind die Itemwerte aufgetragen, die die "Zustandsänderung unter der Therapie" widerspiegeln sollen. Der Untersucher kann sich entscheiden zwischen 2 = "sehr viel besser" bis 8 = "sehr viel schlechter". Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, wird das Krankheitsbild - außer bei Patient Nr.6 und Nr.9 - während der gesamten Therapie, abgesehen von leichten kurzfristigen Schwankungen, als nur wenig verändert beurteilt.

Die Ergebnisse der HAMD manifestieren sich auch in diesen beiden globalen Beurteilungsskalen.

CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI)SCHWEREGRAD DER KRANKHEIT

Pat.Nr.	TAG 4	TAG 0	TAG 2	TAG 4	TAG 7	TAG 10	TAG 14	TAG 21	TAG 28
1	7	7	7	7	7	7	7		
2	7	6	6	7	7	7	7		
3	7	7	7	6	6	7			
4	7	7	7	7	7	7	6		
5	7	7	7	7	7	7	7	7	
6	7	7	7	7	7	7	7	3	4
7	7	7	7	7	7	7	7	6	6
8	6	6	6	6	6	6	6	5	
9	6	6	6	6	6	6	6	4	3
10	7	7	7	7	7	7			

Tabelle 3

CGIGESAMTBURTEILUNG DER ZUSTANDSÄNDERUNG

Pat.Nr.	TAG-4	TAG 0	TAG 2	TAG 4	TAG 7	TAG 10	TAG 14	TAG 21	TAG 28
1	1	1	5	4	5	4	4		
2	1	5	3	6	4	4	4		
3	1	5	5	5	5	5			
4	1	5	5	4	4	4	4		
5	1	5	5	4	4	4	4	3	
6	1	5	5	4	5	4	4	2	2
7	1	5	5	5	5	5	5	5	4
8	1	5	5	3	4	4	3	3	
9	1	5	5	4	4	4	3	2	2
10	1	5	5	5	5	4			

Tabelle 4

In Tabelle 5 sind die Werte "Therapeutischer Effekt", kombiniert mit "unerwünschten Wirkungen", = "WIRKSAMKEITS-INDEX" aufgetragen, ermittelt aus der CGI (0,25 = Nebenwirkungen überwiegen die therapeutische Wirksamkeit und es zeigt sich keine Arzneimittelwirkung; 4,00 = sehr gute Arzneimittelwirkung ohne Nebenwirkungen).

Wie aus den aufgetragenen Werten ersichtlich, zeigen die Patienten innerhalb der ersten 10 Tage nur ein geringes therapeutisches Ansprechen auf die verabreichte Substanz; ab dem 14. Behandlungstag wird anhand dieses Meßinstruments bei 5 Patienten eine mäßige therapeutische Wirksamkeit festgestellt, die nach 21 Tagen bei 2 Patienten als sehr gut bezeichnet werden kann. Hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beurteilten die Untersucher das Medikament als weitgehend gut verträglich; bei 2 Patienten allerdings führte das Medikament zu wesentlichen Beeinträchtigungen.

CGI"THERAPEUTISCHER EFFEKT/ NEBENWIRKUNGEN"

Pat.Nr.	TAG-4	TAG 0	TAG 2	TAG 4	TAG 7	TAG 10	TAG 14	TAG 21	TAG 28
1	11	11	1.00	2.00	0.50	0.67	0.75		
2	11	1.00	3.00	1.00	2.00	1.00	1.00		
3	11	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50			
4	11	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00		
5	11	1.00	1.00	2.00	0.67	0.67	0.67	1.00	
6	11	1.00	1.00	1.00	0.33	0.67	0.67	2.00	2.00
7	11	1.00	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.67
8	11	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	
9	11	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	2.00	4.00
10	11	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00			

Tabelle .5

4.2.4. GLOBAL ASSESSMENT SCALE (GAS)

Die GAS nach SPITZER et al. (52) ist eine Fremdbeurteilungsskala, die es dem Untersucher erlaubt, anhand einer Intervallskala die psychosoziale Leistungsfähigkeit des Patienten zu beurteilen, wobei ein Bereich zwischen 1 - 10 die niedrigste Stufe auf der Skala ist ($\hat{=}$ ständige Überwachung des Patienten ist erforderlich); der Wert zwischen 40 - 50 bedeutet: $\hat{=}$ stationäre Behandlung und Überwachung sind erforderlich, ernsthafte Leistungseinbußen. Ein Wert zwischen 91 - 100 ist die höchste Bewertung ($\hat{=}$ symptomfrei).

Die GAS wurde an den Tagen -14,0,2,4,7,14,21 und 28 eingesetzt.

In Tabelle 5 sind die jeweiligen Werte der einzelnen Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten aufgetragen.

Wie aus Abbildung 18 ersichtlich (Mittelwertkurve über alle Patienten zu den jeweiligen Meßzeitpunkten), liegen die Mittelwerte zwischen 31 - 40 ($\hat{=}$ schwere Beeinträchtigung der psychischen und sozialen Leistungsfähigkeit auf verschiedenen Gebieten). Im Verlauf einer 10-tägigen Prazepam-Behandlung zeigten sich keine Veränderungen im Bereich der Leistungsfähigkeit; lediglich ab dem 21. Behandlungstag wurden die 5 Patienten, die noch in die Untersuchung involviert waren, im Bereich zwischen 61 - 70 ($\hat{=}$ leichte Beeinträchtigung der psychischen und sozialen Leistungsfähigkeit) beurteilt. Für die 3 Patienten, die 28 Tage Prazepam erhielten, läßt sich zu diesem Untersuchungszeitpunkt eine Bewertung im Bereich zwischen 71 - 80 ($\hat{=}$ leichte Symptomatik noch vorhanden, gute Leistungsfähigkeit) ermitteln.

Das Bild der therapeutischen Ansprechbarkeit geht mit den anderen Fremdbeurteilungsskalen konform.

GLOBAL ASSESSMENT SCALE (GAS) (nach Spitzer und Endicott)

Pat.Nr.	TAG -4	TAG 0	TAG 2	TAG 4	TAG 7	TAG 10	TAG 14	TAG 21	TAG 28
1	25	25	20	30	32	10	40		
2	37	37	34	45	34	36	35		
3	35	34	35	38	35	35			
4	26	25	26	29	34	42	42		
5	25	25	25	25	25	30	40	50	
6	33	30	35	40	40	40	40	75	90
7	35	25	30	30	25	25	45	48	50
8	36	35	35	45	46	48	47	50	
9	37	37	42	48	50	50	60	81	89
10	27	27	27	29	26	29			

Tabelle 6

4.2.5. SELF-ANXIETY-RATING-SCALE (SAS)

Die SAS nach ZUNG (54) ist eine Selbstbeurteilungsskala, die zur Erfassung der Angst eingesetzt wird. Anhand von 20 Feststellungen (5 affektive und 15 somatische) soll der Patient den Schweregrad der Angst beurteilen. So läßt sich die Veränderung der Angstsymptomatik unter der Therapie erfassen.

In Tabelle 7 sind die jeweiligen Einzelwerte der Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten TAG -4,0,2,4,7,14,21 und 28 aufgetragen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, hatten bis auf 3 Patienten (Nr.2,3,8) alle anderen große Schwierigkeiten, dieses Meßinstrument auszufüllen. Aufgrund der großen Zahl von fehlenden Daten kann die SAS nicht zur Auswertung herangezogen werden.

4.2.6. EIGENSCHAFTSWÖRTERLISTE (EWL-K)

Die EWL-K nach JANKE/DEBUS (31) ist ein Verfahren zur Erfassung verschiedener Aspekte der Befindlichkeit. Der Patient hat anhand von 123 Adjektiven seinen Befindlichkeitszustand zu beurteilen. Die EWL-K wurde an den Tagen 0,2,4,7,10,14,21 und 28 eingesetzt. Wie bereits bei der SAS angedeutet, waren nicht alle Patienten aufgrund der Schwere ihrer Krankheit in der Lage, dieses Meßinstrument auszufüllen. Von 6 Patienten konnte die EWL-K ausgewertet werden (Nr.1,2,3,4,6 und 8). In den nachfolgenden Abbildungen 11 - 16 sind die einzelnen Verlaufsprofile der jeweiligen Patienten abgebildet. In Abbildung 17 sind die Mittelwertprofile der 6 Patienten aufgetragen.

SELF-ANXIETY-RATING-SCALE (SAS) (nach Zung)

Pat.Nr.	TAG -4	TAG 0	TAG 2	TAG 4	TAG 7	TAG 14	TAG 21	TAG 28
1	verweigert							
2	37	37	33	26	vw	vw		
3	vw	42	46	46	46			
4	verweigert				36	39		
5	verweigert					42	vw	
6	vw	35	verweigert			29	25	24
7	verweigert					43	53	vw
8	59	59	63	vw	55	52	56	
9	verweigert					37	36	vw
10	verweigert		41	31	vw			

vw= Patienten verweigerten z.Teil das Ausfüllen dieser Skala oder die Skala wurde nur ungenügend ausgefüllt, so daß sie nicht auswertbar ist.

Tabelle 7

Wie aus Tab.7 ersichtlich, zeigen die einzelnen Befindensaspekte unter der 14-tägigen Prazepam-Behandlung leichte Schwankungen; auf eine statistische Auswertung wurde aus oben angegebenen Gründen verzichtet.

4.2.7. SCHLAFTAGEBUCH

Das firmeninterne Schlafstagebuch sollte laut Untersuchungsplan täglich abends um 18.00 Uhr ausgefüllt werden. Es konnten nur die Ergebnisse von 3 Patienten (Nr.1,3,10) ausgewertet werden. Die anderen Patienten verweigerten zeitweise oder ständig das Ausfüllen.

Die Auswertung wurde wie folgt für die 3 Patienten vorgenommen:

I.EINSCHLAFSTÖRUNGEN (Setzt sich zusammen aus:

Ich habe vergangene Nacht vor dem Einschlafen lange wach gelegen.
Ich habe vergangene Nacht gegrübelt.)

In Abbildung 19 ist der Verlauf der "Einschlafstörungen" für die 3 Patienten abgebildet.

II.SUBJEKTIVES SCHLAFBEFINDEN (Setzt sich zusammen aus:

Ich habe vergangene Nacht durchgeschlafen.
Ich habe vergangene Nacht Alpträume gehabt.
Ich habe vergangene Nacht,
alles in allem genommen, gut geschlafen.)

In Abbildung 20 ist der Verlauf des "Subjektiven Schlafbefindens" aufgetragen.

III.SUBJEKTIVES BEFINDEN NACH DEM AUFWACHEN

(Besteht aus folgenden Einzelitems:

Ich bin heute morgen viel zu früh aufgewacht.
 Ich bin heute morgen nur mit großer Mühe aufgestanden.
 Ich bin heute morgen nach dem Aufstehen müde und verkatert
 gewesen.)

In Abbildung 21 ist das "Subjektive Befinden nach dem Aufwachen" für die 3 Patienten aufgetragen.

IV. TAGESMÜDIGKEIT

(Setzt sich zusammen aus folgenden Items:

Tagsüber war ich müde und unkonzentriert.

Tagsüber war ich lustlos und träge.

Tagsüber war ich reizbar und mürrisch.)

In Abbildung 22 sind die Profile der "Tagesmüdigkeit" der 3 Patienten abgebildet.

Wie aus den Abbildungen 19 - 22 hervorgeht, zeigen diese 3 Patienten unterschiedliche Verlaufsprofile, so daß sich hinsichtlich des Schlafverhaltens bzw. der Auswirkung auf das Schlafbefinden unter Prazepam-Medikation keine Aussagen machen lassen.

4.3. DOSIERUNG

In Tabelle 8 ist die durchschnittliche Tagesdosierung der Patienten während der gesamten Untersuchungsdauer aufgetragen. Wie daraus ersichtlich, erhielten die Patienten - abhängig vom Körpergewicht - eine Tagesdosierung zwischen 50 mg/die bis 78 mg/die.

4.4. ZUSATZMEDIKATION

In Tabelle 9 ist die zusätzlich zu Prazepam verabreichte Medikation aufgetragen. Wie ersichtlich, erhielten 9 der 10 Patienten keine andere antidepressiv wirksame Medikation außer Prazepam; lediglich Patient Nr.7 mußte ab Tag 25 mit Saroten zusätzlich behandelt werden, da sich die Symptomatik verschlechterte (siehe Anamnesedaten bzw. Einzelkasuistiken).

4.5. GEWICHT

In Tabelle 10 ist das Gewicht der einzelnen Patienten eingetragen. Patient Nr.9 zeigte unter der Prazepam-Behandlung eine deutliche Gewichtszunahme von 10 kg, und Patient Nr.5 zeigte innerhalb von 3 Wochen eine Zunahme von 6 kg; bei den anderen Patienten zeigten sich lediglich minimale Gewichtsveränderungen.

4.6. DEXAMETHASON-TEST

In Tabelle 11 sind die Cortisol-Werte der Patienten zu Untersuchungsbeginn eingetragen. Die Patienten erhielten um 23.00 Uhr 1 mg Fortecortin, und am darauffolgenden Tag wurde um 16.00 Uhr Blut für die Cortisol-Bestimmung abgenommen. Von 2 Patienten (Nr.2 und Nr.9) konnten die Bestimmungen nicht durchgeführt werden. Die Cortisol-Werte der 8 Patienten lagen alle im pathologischen Bereich, was als Hinweis auf eine endogen depressive Erkrankung gewertet werden kann (13).

Durchschnittliche Prazepam-Dosierung

Pat.Nr.	Dosis/mg	Beh.Dauer
1	60	17 Tage
2	63,6	19 Tage
3	56,6	12 Tage
4	57,8	14 Tage
5	70	21 Tage
6	68,5	28 Tage
7	61,4	28 Tage
8	78	21 Tage
9	60	28 Tage
10	50	12 Tage

Tabelle 8

ZUSATZMEDIKATION

<u>Pat.Nr.</u>		
1	Novodigal 1-0-1 Nitro-Mack ret. 1-0-0-1	12 Tage
2	Chloraldurat	bei Bedarf
3	50 gtt Novalgin 1 Mega-Penicillin Chloraldurat	einmalig; Zahn- extraktion bei Bedarf
4	DHE 2-2-0-0	21 Tage
5	∅	
6	∅	
7	20 gtt Novalgin Saroten 25 mg Saroten 50 mg Paratol 1-1-1-0 Chloraldurat	Tag 18 Tag 25-Tag 28 Tag 25-Tag 27 bei Bedarf
8	Mogadan 1 Tabl. Chloraldurat	Tag 0-Tag 1 bei Bedarf
9	∅	
10	Chloraldurat	bei Bedarf

Tabelle 9

GEWICHT (kg)

Pat.Nr.	TAG 0	Tag 7	TAG 14	TAG 21	Tag 28
1	76.3	75.6	74.2		
2	65.2	66.5	65.0		
3	56.1	56.5	56.0		
4	51.6	51.7	54.2		
5	66.5	67.0	68.0	72.2	
6	64.0	67.5	67.4	68.0	69.5
7	66.5	67.2	67.6	68.0	67.7
8	74.1	75.5	74.3	75.3	
9	61.0	61.8	66.7	68.0	71.0
10	48.0	48.2	48.0		

Tabelle 10

DEXAMETHASON-TESTPostdexamethason-Cortisol-Wert ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ⁺

12 Stunden nach Gabe von 1 mg Dexamethason

Pat. Nr. (vor Behandlungsbeginn)

1	7.0
2	./.
3	15.68
4	8.3
5	18.5
6	6.4
7	17.1
8	18.33
9	./.
10	6.62

⁺ Pathologisch ist ein Cortisol-Wert von $> 6 \mu\text{g}/\text{dl}$ nach
Dexamethason (1 mg Fortecortin)

Tabelle 11

4.7. PLASMASPIEGEL

Die Plasmaspiegel von N-Desmethyl-Diazepam sollten lt. Versuchsplan an den Tagen 0,2,4,7,14,21 und 28 bestimmt werden. In der Durchführung ergaben sich zum Teil geringfügige Abweichungen von diesem Schema (s.Abb. 23 - 32). Einzelne Blutabnahmen konnten aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Weigerung des Patienten) nicht durchgeführt werden. Die gemessenen Plasmakonzentrationen (in ng/ml) sind gegen die tatsächlichen Entnahmetage in den Abbildungen 23 - 32 für jeden einzelnen Patienten aufgetragen.

N-Desmethyl-Diazepam (Nor-Diazepam) ist (neben Oxazepam) der Hauptmetabolit des Prazepams und beinahe ausschließlich für die pharmakologische Wirkung verantwortlich (22).

Prazepam wird bereits beim first-pass in der Leber zu N-Desmethyl-Diazepam metabolisiert durch Abspaltung der Cyclopropylmethyl-Seitenkette (8).

Die gemessenen Plasmaspiegel lagen bei allen Patienten erwartungsgemäß hoch, an Tag 21 etwa zwischen 1707 ng/ml und 2939 ng/ml.

Zum Vergleich: Eine Einmaldosis von 20 mg Diazepam bewirkt eine Spitzenkonzentration von 492 ng/ml (22).

Einige Patienten hatten bereits am Tag 0 eine meßbare Plasmakonzentration (bis 66 ng/ml). Vermutlich waren sie schon vor Klinikaufnahme mit einem Benzodiazepin vorbehandelt worden.

Der Verlauf des Anstiegs der Plasmakonzentration von N-Desmethyl-Diazepam und der tatsächlich erreichte (bzw. zu erwartende) steady-state-Plasmaspiegel wurde mit Hilfe der Rechenmethode "Marquardt's Least Squares" berechnet (39).

Dabei wird eine optimierte e - Funktion durch die tatsächlichen Meßpunkte gelegt. Die Formel der Funktion lautet:

$$y = c(1) - c(1) \cdot e^{-c(2) \cdot t}$$

Dabei gilt: y = Plasmaspiegel in ng/ml

c(1) = steady-state-Plasmaspiegel

$$c(2) = \frac{0,7}{\text{Plasmahalbwertszeit}}$$

t = Zeit in Tagen

Die erhaltenen Kurven wurden in die Abbildungen 23 - 32 eingezeichnet.

Da die Halbwertszeit für N-Desmethyl-Diazepam aus der Literatur bereits bekannt ist, kann die errechnete Halbwertszeit als gutes Kontrollkriterium für die Gültigkeit der errechneten Kurven gelten. Für die Patienten wurden folgende Halbwertszeiten (in Tagen) errechnet:

Pat.Nr.1:	<u>(10,41)</u>	Pat.Nr.6:	<u>6,08</u>
Pat.Nr.2:	<u>3,32</u>	Pat.Nr.7:	<u>3,61</u>
Pat.Nr.3:	<u>2,51</u>	Pat.Nr.8:	<u>3,52</u>
Pat.Nr.4:	<u>2,03</u>	Pat.Nr.9:	<u>2,12</u>
Pat.Nr.5:	<u>5,92</u>	Pat.Nr.10:	<u>1,25</u>

Für Pat.Nr.1 konnten nur die Meßpunkte im Bereich des steilen Anstiegs bestimmt werden, so daß hier keine sinnvolle Berechnung möglich war. Der erhaltene Wert wurde daher in Klammern gesetzt (vgl. Abb. 23).

Die in der Literatur bekannte HWZ wird mit ca. 3 - 6 Tagen angegeben (8).

Die Rechenergebnisse für die zu erwartenden steady-state-Plasmaspiegel sind der Tabelle 12 zu entnehmen. Die Fehlerabweichung betrug für die Patienten Nr. 2 - 10 zwischen 86 ng/ml und 503 ng/ml. Für Pat.Nr.1 betrug sie aus den erwähnten Gründen 743 ng/ml.

Diese Werte wurden von 2 Patienten (Pat.Nr. 9 und Pat.Nr. 10) annähernd erreicht.

Die Patienten Nr. 2, 3, 4, 7, 8 blieben um jeweils ca. 15 Prozent darunter, Pat.Nr. 1 wegen des frühen vorzeitigen Abbruchs um ca. 51 Prozent, die Patienten Nr. 5 und Nr. 6 um ca. 30 Prozent.

Da an Tag 12 bereits 2 Patienten die Untersuchung vorzeitig beenden mußten, wurden in den beiden ersten Spalten der Tabelle 12 die Besserung im Zeitraum Tag 1 bis Tag 10, beurteilt mit Hilfe der HAMD, sowie (in Spalte 2) die aus der oben genannten Formel für Tag 10 berechneten Plasmakonzentrationen von N-Desmethyl-Diazepam aufgeführt.

Wegen der geringen Fallzahl ist eine statistische Berechnung mit der Frage nach einem signifikanten Unterschied der gebesserten Patienten im Vergleich zu den ungebesserten nicht möglich. Auffällig ist jedoch, daß die Patienten Nr. 5, 6 und 9 mit ihrer Plasmakonzentration am Tag 10 fast die doppelte Höhe der Plasmakonzentration der meisten übrigen Patienten erreicht hatten. Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß bei Pat. Nr. 3 die Tagesdosis von Prazepam an Tag 2 auf 30 mg reduziert wurde.

PLASMASPIEGEL

Patient Nr.	Δ HAMD (Besserung HAMD-score Tg. 1 - 10)	Plasmaspiegel ⁺ (ng/ml)			Steady-state- ⁺⁺ Plasmaspiegel (ng/ml)
		Tg.10	Tg.14	Tg.21	
1	8	1074	(1339)	(1660)	2195
2	-1	1946	2100	(2190)	2217
3	4	850	(888)	(906)	907
4	8	2056	2107	2122	2124
5	17	2299	2681	(3038)	3315
6	17	2370	2744	(3157)	3466
7	-5	1417	1654	1741	1772
8	9	1008	1096	1151	1169
9	15	1995	1979	1997	1999
10	5	1050	(1059)	(1060)	1060
Mittel- werte u. Standard- abweichung	8,9 s= 5,99	1616 s= 583	1764 s= 665	1902 s= 771	2022 s= 926

⁺ Plasmaspiegel aus der Näherungskurve berechnet
(vgl. Text S.34)

⁺⁺ Steady-state-Plasmaspiegel, der bei genügend langer Verabreichung der gleichen Dosis erreicht worden wäre (zur Berechnung siehe Text S.33).

Tabelle 12 Eingeklammert sind hypothetische Werte, die bei vorzeitigem Abbruch rein rechnerisch ermittelt wurden.

4.8. BLUTDRUCK und PULS

Die Puls- und Blutdruckwerte waren während der gesamten Untersuchung bei allen Patienten im Bereich der Norm.

4.9. LABORPARAMETER

Die Laborparameter waren bei allen Patienten während der gesamten Untersuchung im Normbereich.

4.10. EKG

Bei 6 der 10 untersuchten Patienten waren die EKG-Befunde während der gesamten Untersuchungsdauer unauffällig.

4 Patienten hatten auffällige EKG-Befunde:

Patient Nr.1: Der Patient zeigte schon zu Beginn der Untersuchung Repolarisationsstörungen, die sich im Verlauf der Behandlung nicht veränderten.

Patient Nr.2: Patient Nr.2 hatte zu Untersuchungsbeginn einen Linksschenkelblock mit Sinus-Tachykardie. Tag 7: kompletter Linksschenkelblock; Tag 14: inkompletter Linksschenkelblock.

Patient Nr.8: Tag 0: Sinus-Tachykardie; im weiteren Behandlungsverlauf normalisierte sich das EKG; die EKG-Befunde zu den Tagen 7,14,21 waren unauffällig.

Patient Nr.9: Im Verlauf der Prazepam-Behandlung kam es bei diesem Patienten am Tag 21 zu einer Sinus-Bradykardie.

4.11. EEG

Bei 2 der 10 untersuchten Patienten kam es unter der Prazepam-Behandlung zu EEG-Veränderungen:

Patient Nr.1: Tag 7: abnormes EEG mit lokalen Veränderungen
links temporal; flüchtige Störungen
links temporal, selten.

Tag 14: abnormes EEG; Aktivierung und flüchtige
Störungen, wie im höheren Alter bei Beginn
von Insuffizienz.

Nachdem Pat.Nr.1 mit einem anderen Medikament
weiterbehandelt wurde (siehe Anamnesedaten),
war zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt
das EEG wieder im Bereich der Norm; die Prazepam-
Dosierung lag bei 60 mg/die.

Patient Nr.7: Der Pat.Nr.7 zeigte am 7. und 17. Behandlungstag
ein abnormes EEG mit leichten Allgemeinveränderungen;
die Prazepam-Dosierung lag bei diesem
Patienten bei 61 mg/die.

4.12. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE

Im Rahmen einer offenen Prüfung wurde Prazepam in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht/die verabreicht.

9 Frauen und 1 Mann wurden in die Untersuchung aufgenommen. Das durchschnittliche Alter betrug 48,8 Jahre, wobei der jüngste Patient 32 Jahre alt war und der älteste 67 Jahre.

Bei 9 der untersuchten Patienten wurde eine endogene Depression (ICD/9.Revision Nr.296.1 und 296.3) diagnostiziert; dabei handelte es sich bei 8 Patienten um eine wiederholte Phase, bei einem Patienten um die erste Phase. Bei einer Patientin konnte diese diagnostische Zuordnung nicht aufrechterhalten werden, da im Verlauf Symptome einer schizo-¹-affektiven Psychose sichtbar wurden und außerdem in der Vorgeschichte eine schizophrene Episode (katatone Form) beschrieben war. Die Entlassungsdiagnose lautete daher bei dieser Patientin: schizo-¹-affektive Psychose (ICD/9.Revision Nr.295.7). Allerdings stand bei der jetzigen Manifestation der Erkrankung die depressive Symptomatik im Vordergrund.

Zu dem Patienten mit der Diagnose "erste Phase einer endogenen Depression" muß allerdings angemerkt werden, daß bei ihm (Pat.Nr.9) im weiteren Verlauf ein durchgeführter Schilling-Test pathologisch ausfiel. Dieser war zwar nur grenzwertig pathologisch, immerhin muß aber daran gedacht werden, daß bei diesem Patienten die im weiteren Verlauf beobachtete

Besserung möglicherweise nicht auf die Prazepam-Therapie, sondern auf die erfolgte Injektion von Vitamin B₁₂ zurückzuführen ist. Beim Vitamin B₁₂-Mangel kann die (bei 90 Prozent der manifest an perniziöser Anämie erkrankten Patienten vorhandene) neurologische und psychische Symptomatik den Blutbildveränderungen lange Zeit vorausgehen. Es ist nicht auszuschließen, daß bei Patient Nr.9 eine "Perniziosa-Psychose" vorlag, die durch die Substitution des fehlenden Vitamins B₁₂ kausal behandelt wurde und nicht durch die Prazepam-Behandlung (29, 50).

Um die Richtigkeit der diagnostischen Zuordnung zu bestätigen, wurde zu Beginn des Untersuchungszeitraums ein Dexamethason-Hemm-Test in das Untersuchungsdesign aufgenommen. Bei 2 Patienten waren Blutabnahmen nicht möglich. Die Cortisol-Werte der anderen 8 Patienten (12 Stunden nach Gabe von 1 mg Dexamethason am Vorabend um 23.00 Uhr) lagen alle im pathologischen Bereich (d.h. $> 6 \mu\text{g/dl}$ Cortisol). Dieser Befund wird als Bestätigung der klinischen Diagnose angesehen (12).

Nach CARROLL (12) besitzt dieser Test eine Sensitivität von 50 - 65 Prozent sowie eine Spezifität von 96 Prozent. Da nur die Spezifität in unserem Fall von Bedeutung ist, kann man also von einer guten Bestätigung der diagnostischen Zuordnung ausgehen.

Von den insgesamt 10 Patienten mußten 5 wegen offensichtlicher therapeutischer Unwirksamkeit vorzeitig aus der Untersuchung ausscheiden. Sie beendeten die Medikamenteneinnahme zwischen dem 12. und 19. Behandlungstag. 5 Patienten konnten über den vorgesehenen Zeitraum von 21 Tagen mit Frazepam behandelt werden, davon nahmen 3 Patienten das Präparat bis Tag 28 ein.

Die geplante, an die 21-tägige Behandlungsphase anschließende 6-tägige wash-out Phase konnte aus unterschiedlichen Gründen bei keinem Patienten eingehalten werden: Von den 5 Patienten, die über den geplanten Zeitraum von 21 Tagen bzw. über 28 Tage in der Untersuchung verblieben, mußten 3 mit anderer Medikation weiterbehandelt werden; 2 Patienten drängten auf Entlassung. Aus diesem Grunde läßt sich keine Aussage darüber machen, ob nach Absetzen einer hochdosierten Prazepam-Behandlung Rebound-Insomnien auftreten.

Zur Kontrolle einer eventuellen therapeutischen Wirksamkeit von Prazepam wurden die Fremdbeurteilungsskalen HAMD, AMDP 3 und 4, GAS und CGI verwendet. Zur Einschätzung des subjektiven Befindens dienten die von den Patienten auszufüllenden Selbstbeurteilungsskalen SAS (Self-Anxiety-Rating-Scale) sowie EWL-K (Eigenschaftswörterliste).

Außerdem kam ein Schlaftagebuch zur Beurteilung des Schlafs zur Anwendung.

Statistische Berechnungen waren nur bedingt möglich aufgrund der geringen Zahl von nur 5 Patienten, die während des gesamten geplanten Zeitraums in der Untersuchung verbleiben konnten. Bei diesen 5 Patienten, die über 21 bzw. 28 Tage mit Prazepam therapiert wurden, zeigte die Beurteilung anhand der HAMD nach 3 Wochen eine deutliche Besserung des depressiven Zustandsbildes. Dies gilt allerdings nur für die Durchschnittswerte der HAND-Scores.

Dagegen lassen die HAMD-Einzelverläufe lediglich bei 3 Patienten eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik erkennen, bei den übrigen 7 Patienten kam es zu keinen nennenswerten Veränderungen.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen, die durch die Fremdbeurteilungsskalen GAS und CGI erhalten wurden.

Bei dem anhand des AMDP 3 und 4 ermittelten "somatisch-depressiven Syndrom" zeigte sich nach 7 Behandlungstagen eine signifikante Besserung (mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für alle 10 Patienten. Dieses Ergebnis läßt sich erklären als Resultat einer Besserung der in diesen Syndromkomplex eingehenden Schlafstörungen, auf die Prazepam mit Sicherheit einen Einfluß ausübt. Ebenso ist es wenig erstaunlich, daß sich die AMDP-Einzelsymptome "Durchschlafstörung" und "Verkürzung der Schlafdauer" signifikant besserten, da es sich hier um Störungen handelt, die durch das bekannte Wirkungsprofil der Tranquilizer gut beeinflußt werden.

Für das "gehemmt-depressive Syndrom" wurde bei den 5 Patienten, die über einen Zeitraum von 21 bzw. 28 Tagen behandelt wurden, eine signifikante Besserung (bei Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) ermittelt.

Die Werte der Selbstbeurteilungsskalen erlauben es nicht, Verlaufsbilder zu ermitteln, da die Patienten vor allem zu Untersuchungsbeginn zum Teil so schwer depressiv waren, daß sie nicht in der Lage waren, die Fragebögen auszufüllen (siehe Tabelle Nr.6).

Die jedem einzelnen Patienten durchschnittlich verabreichte Tagesdosis von Prazepam betrug 50 bis 78 mg. Bis auf einen Patienten konnte auf antidepressiv wirkende Zusatzmedikation verzichtet werden (vgl. Tabelle Nr.8). Lediglich ein Patient erhielt ab Tag 25 zusätzlich antidepressiv wirksame Medikation.

Die Plasmakonzentrationen von N-Desmethyl-Diazepam erreichten schnell hohe Werte. In der zweiten Behandlungswoche (Tag 10) lagen sie für alle Patienten im Bereich zwischen 850 ng/ml (Pat.Nr.3) und 2370 ng/ml (Pat.Nr.6), d.h. 30 Prozent unter dem steady-state-Plasmaspiegel, der bei ausreichend langer Behandlungsdauer erreicht worden wäre. Eine Ausnahme bildete Pat.Nr.1, der am Tag 10 nur 51 Prozent des rechnerisch ermittelten steady-state-Plasmaspiegels erreichte.

Die Laborwerte lagen alle im Normbereich.

Die EKG-Ableitungen zeigten bei 9 Patienten keine pathologischen Veränderungen bzw. keine Verschlechterung bereits bestehender Veränderungen. Lediglich bei einem Patienten kam es im Verlauf der Prazepam-Behandlung zu einer Sinus-Bradykardie.

Das EEG wies bei 2 Patienten im Verlauf der Prazepam-Behandlung Allgemeinveränderungen auf, die allerdings für Benzodiazepine charakteristisch sind.

Insgesamt konnten also keine überzeugenden Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, daß Prazepam in hoher Dosierung eine stimmungsaufhellende, im eigentlichen Sinne antidepressive Wirkung besitzt. Zwar zeigte sich bei allen Patienten ein schlafanstößender Effekt, der dann sekundär infolge geringerer Tagesmüdigkeit zu einer gewissen Verbesserung des subjektiven Befindens führen kann; diese Wirkung geht jedoch nicht über die bereits bekannten Wirkungsqualitäten der Tranquilizer hinaus. Immerhin können offensichtlich bei endogenen Depressionen die von diesem Wirkungsspektrum erfaßten Zielsymptome günstig beeinflußt werden.

Eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik läßt sich anhand der HAMD nur bei 3 Patienten feststellen (vgl. Abbildung 6, 7, 9, 15). Diese Zahl ist gegenüber der Gesamtzahl der behandelten Patienten so gering, daß sie möglicherweise in der Größenordnung der im Untersuchungszeitraum zu erwartenden Spontanheilungsrate liegt. Im Diskussionsteil wird darauf noch näher eingegangen werden. Ferner ist nochmals festzustellen, daß bei einem Patienten (Nr.9) ein grenzwertiger Vitamin B₁₂-Mangel vorlag, der möglicherweise eine symptomatische psychotische Depression zur Folge hatte (29, 50).

Wegen der geringen Fallzahl kann aus der Beobachtung, daß bei den 3 deutlich gebesserten Patienten die Plasmaspiegel von N-Desmethyl-Diazepam wesentlich höher waren als bei den übrigen Patienten, nicht auf einen gesicherten Zusammenhang geschlossen werden. Es muß auch offenbleiben, ob (im Falle eines tatsächlichen Zusammenhangs) die Besserung mit der Höhe des tatsächlich gemessenen Plasmaspiegels oder mit der Steilheit des Anstiegs der Plasmakonzentration korreliert. Die auffälligsten Unterschiede zeigen sich nämlich an Tag 10, weniger an den Tagen 14 und 21 (vgl. Tabelle 12). Dagegen liegen bei den berechneten steady-state-Plasmaspiegeln die geringfügigen Unterschiede wohl im Bereich der üblichen Streuung. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß bei Patient Nr.3, dem Patienten mit dem niedrigsten Plasmaspiegel, die Tagesdosis ab Tag 2 auf 30 mg reduziert wurde.

Betrachtet man zusammenfassend neben den HAMD-Verläufen und der AMDP-Dokumentation die Ergebnisse der anderen Untersuchungsinstrumente, so ergibt sich aus den Fremdbeurteilungsskalen (CGI: vgl. Tab.3, S. 18; GAS: vgl. Tab.6, S. 23 und Abb.18, S. 73) ebenso wie aus der Selbstbeurteilungsskala EWL-K (S. 66 - 72) das gleiche Bild: Eine deutliche Beeinflussung der von Benzodiazepinen erfaßten Zielsymptome (Angst, Spannung, innere Unruhe, Schlafstörung) wurde zwar beobachtet, es konnte aber keine stimmungsaufhellende Wirkung nachgewiesen werden. Aus diesem Grunde ergaben sich keine Anhaltspunkte dafür, daß Prazepam in hoher Dosierung bei endogener Depression als alleinige Medikation ausreichend ist.

5.0. DISKUSSION

Bevor auf die Diskussion der Ergebnisse im einzelnen eingegangen wird, seien kurz die bereits bekannten und in groß angelegten Untersuchungen gut belegten Wirkungen des Praze-pams beschrieben. MALSCH (38) fand eindrucksvolle Besserung für die Zielsymptome Anxiolyse, Entspannung, Beruhigung, Stimmungsaufhellung, Ausgeglichenheit und Schlafstörung. Für die hier besonders interessierende stimmungsaufhellende Wirkung wurde bei 66 von 102 zu Beginn der Studie als depressiv eingeschätzten Patienten eine deutliche Besserung angegeben.

In einer Studie von KOUFEN, SCHULTE und CONSBRUCH wurde für die Zielsymptome "Mutlosigkeit, Freudlosigkeit" eine Besserungsrate von 88 Prozent gefunden; allerdings handelte es sich hier um Patienten mit depressiven Reaktionen oder depressiven und hypochondrischen Neurosen, also nicht um Patienten mit psychotischer oder endogener Depression (zit. nach BEHRINGER/WEISSER, (7)).

BÖHME fand bei Patienten mit "überwiegend schweren psychiatrischen oder psychiatrisch-neurologischen Krankheitsbildern" (10) einen guten oder sehr guten Therapieerfolg für die allgemein unter dem Begriff "Tranquilizerwirkung" verstandenen Effekte, nämlich Anxiolyse, Entspannung, Beruhigung, Schlafanstoß. Eine als störend empfundene sedierende Wirkung wurde von ihm in 3 von 31 Fällen registriert.

Überempfindlichkeitsreaktionen, Veränderungen von Blutstatus oder Leberfunktionswerten wurden nicht beobachtet (10).

Ähnlich fand WEIR (53) klinische Überlegenheit von Krazepam gegenüber Placebo für die Zielsymptome Spannung, Reizbarkeit/Feindseligkeit und Schlaflosigkeit. Der Unterschied war statistisch signifikant. Darüber hinaus besserten sich auch, allerdings in geringerem Ausmaß, die "depressive Stimmung" und die "Körpersymptome".

Wie schon in der Einleitung angedeutet, liegen bereits zahlreiche Untersuchungen mit der Fragestellung nach einer möglichen antidepressiven Wirkung von Benzodiazepinen vor. Dabei befaßte man sich vor allem mit den bekanntesten Vertretern dieser Gruppe, Diazepam und Chlordiazepoxid. In einem Übersichtsartikel zeigten SCHATZBERG und COLE (46), daß von insgesamt 19 Untersuchungen (kontrollierten Doppelblindstudien, in denen die Wirkung eines Benzodiazepins mit der eines trizyklischen Antidepressivums oder eines MAO-Hemmers verglichen wurde, z.T. zusätzlich mit Placebo) keine einzige zu dem Ergebnis kam, daß das jeweils untersuchte Benzodiazepin dem trizyklischen Antidepressivum bzw. MAO-Hemmer überlegen war. Neun Untersuchungen fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied; von ihnen zeigte lediglich eine einzige eine Tendenz zugunsten der Benzodiazepine, dagegen wiesen fünf eine Tendenz zugunsten des Antidepressivums auf. Zehn Unter-

suchungen ergaben eine statistisch signifikante Überlegenheit des trizyklischen Antidepressivums bzw. MAO-Hemmers (46).

Von den bisher genannten Studien unterscheidet sich die vorliegende Arbeit vor allem durch die hier angewandte hohe Dosierung. Auch bei anderen in der Pharmakopsychiatrie angewendeten Wirkstoffen wurde in einigen Fällen festgestellt, daß sie in wesentlich anderer Dosierung auch qualitativ andere Wirkungen als die sonst beobachteten bzw. therapeutisch genutzten haben. Beispielsweise werden seit einiger Zeit niedrigdosierte Depotneuroleptika (intramuskulär appliziert) als Tranquilizer eingesetzt, auch bei nicht-psychotischen Patienten. Wie bereits in der Beurteilung der Ergebnisse dargelegt, kann man jedoch bei Prazepam in hoher Dosierung keinen "qualitativen Sprung" vergleichbarer Art feststellen. Es treten keine neuen Wirkungen auf, die nicht schon in der bereits bekannten Tranquilizer-Wirkung enthalten wären; die beobachteten Unterschiede (im Vergleich zu niedriger Dosierung) sind vielmehr als rein quantitative Änderungen anzusehen. In diesem Zusammenhang sei noch eine Arbeit erwähnt, die im Gegensatz zu den bisher zitierten nicht nur keine gesicherte therapeutische Wirkung von Diazepam bei endogener Depression feststellt, sondern sogar eine Verschlechterung unter bestimmten Umständen. BOWEN (12) untersuchte 50 endogen depressive Patienten, von denen eine Gruppe Placebo erhielt, die andere Diazepam (20 mg/die). Zusätzlich wurden einige Patienten mit Elektrokrampftherapie (ECT), andere mit trizyklischen Antidepressiva behandelt. Dabei fand BOWEN eine signifikant verzögerte

Besserung in der Diazepam-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe bei den Patienten, die zusätzlich trizyklische Antidepressiva erhielten, nicht jedoch bei denen, die zusätzlich mit ECT behandelt wurden. Nach BOWENS Vermutung könnte daher eine pharmakologische Wechselwirkung zwischen Diazepam und trizyklischen Antidepressiva die Ursache sein für die langsamere Besserung bei denjenigen Patienten, die gleichzeitig beide Pharmaka bekamen.

Dagegen wird in der bereits in der Einleitung erwähnten Dissertation von MALL (37) über therapeutische Effekte von hochdosiertem Prazepam berichtet, die es zulassen würden, das Präparat "antidepressiv wirksam" zu nennen. Eine "deutliche antriebssteigernde" Wirkung wurde bei 27 Prozent ($n = 52$) der Patienten beobachtet, eine "leichte Antriebssteigerung" bei 48 Prozent (37). Hierbei war die Erfolgsrate bei ängstlich-gehemmt depressiven Patienten mit 66 Prozent am höchsten, geringer bei ängstlich-agitiert depressiven (49 Prozent) und bei gehemmt-apathisch depressiven Patienten (46 Prozent). Für die stimmungsaufhellende Wirkung registrierte MALL in 90 Prozent der Fälle ($n = 100$) sehr guten oder guten Erfolg. Eine signifikante Veränderung der im AMDP-System (5) unter "Verstimmungen, Gefühlsstörungen" aufgeführten Symptome konnte in unserer Untersuchung nicht festgestellt werden.

Die bei unseren Patienten beobachteten Veränderungen der übrigen Symptome (wie auf 3.42 ausgeführt) lassen sich wohl am ehesten auf eine Verminderung der Schlafstörungen zurückführen.

Während MALL (37) und die von MALSCH (38) zitierten Autoren keine EEG-Veränderungen unter Prazepam-Behandlung registrieren konnten, fanden sich bei 2 unserer Patienten die für Benzodiazepine typischen EEG-Veränderungen.

Aus Gründen, die bereits dargelegt wurden, konnte im Rahmen unserer Untersuchung keine Aussage über das eventuelle Auftreten von Absetzerscheinungen, wie z.B. "Rebound-Insomnia", gemacht werden. Die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung dürfte gerade bei einer Hochdosierungs-Therapie mit einem Benzodiazepin besonders groß sein.

Ungeklärt ist bisher auch, ob eine Toleranzentwicklung (nachgewiesen für die sedative Wirkung, vgl. BELLANTUARO (8)) gerade auch gegenüber den therapeutisch erwünschten Effekten wegen der hohen Dosierung schneller und vollständiger erfolgen könnte als bei der gewohnten.

Die Tatsache, daß von unseren 10 Patienten nur 3 (Pat.Nr.5, 6 und 9) unter der Prazepam-Behandlung als wesentlich gebessert eingeschätzt wurden, legt für sich zwar schon den Schluß nahe, daß kein deutlicher therapeutischer Effekt vorlag. Andererseits ist doch festgestellt worden, daß bei 2 Patienten (Pat.Nr.6 und 9) diese Besserungen erstens sehr schnell erfolgten und zweitens als vollständige Heilungen gelten können.

Es lassen sich daraus zwei Fragestellungen ableiten. Erstens kann man diese Tatsache mit der Vermutung in Verbindung bringen, daß Subtypen von endogenen Depressionen existieren, die auf der Störung unterschiedlicher Transmittersubstanzen im ZNS beruhen. Auf der anderen Seite kann man (mehr klinisch-psychopathologisch orientiert) nachprüfen, ob die Patienten mit deutlicher Besserung sich in ihrem psychopathologischen Befund wesentlich von den übrigen (nicht gebesserten) Patienten unterscheiden. Wenn z.B. bei diesen Patienten sich deutlich vermehrt solche Symptome finden ließen, die im Zielbereich der Tranquilizerwirkung liegen, so könnte dies die Besserung des Gesamtbefindens erklären, ähnlich wie sich die Besserung einzelner Symptome bzw. Symptomkomplexe beim Gesamtkollektiv der Patienten auf die Tranquilizerwirkung zurückführen läßt. Auf letzteres wurde bereits im Ergebnisteil eingegangen.

Wenn solche psychopathologische Befunde eine bestimmte Subgruppe von Depressionen charakterisieren würden, wäre es von praktischer Bedeutung, wenn sich aus unseren Ergebnissen psychopathologisch Prädiktoren für ein eventuelles Ansprechen einer Benzodiazepin-Therapie ableiten ließen. Bei einer Betrachtung der Aufnahmebefunde (vgl. Einzelkasuistiken im Anhang) läßt sich jedoch bei den 2 Patienten mit gesicherter endogener Depression (Pat.Nr.5 und 6), deren Befinden sich gut unter Prazepam-Behandlung besserte, kein solches Überwiegen von Symptomen aus dem Indikationsbereich der Tranquilizer finden. Das Symptom "Angst"

sowie damit assoziierte Symptome (z.B. innere Unruhe, Gespanntheit) tauchen vielmehr bei allen Patienten (mit Ausnahme von Pat.Nr.4) auf.

Auf die Tatsache, daß bei Patient Nr.9 möglicherweise keine endogene, sondern eine symptomatische (auf Vitamin B₁₂ - Mangel beruhende) Depression vorlag, wurde bereits hingewiesen.

Man könnte jedoch im Zusammenhang mit den Patienten Nr.5 und Nr.6 auch an die Möglichkeit denken, daß bei diesen in Wirklichkeit eine Spontanheilung erfolgt ist, d.h. daß die Phasendauer so kurz war, daß die Besserung auch beim unbeeinflussten Verlauf des natürlichen Krankheitsprozesses eingetreten wäre. Krankheitsverläufe bei endogenen Depressionen sind dadurch gekennzeichnet, daß so gut wie immer eine - wenn auch oft nur vorübergehende - restitutio ad integrum zu erwarten ist (im Gegensatz etwa zur neurotischen Depression).

Seitdem trizyklische Antidepressiva zur Verfügung stehen, sind unbehandelt bleibende Patienten oder etwa unter Placebo-Behandlung beobachtete Verläufe ethisch nicht mehr zu vertreten. Zur Erörterung solcher Verläufe muß deshalb auf Literatur zurückgegriffen werden aus der Zeit vor Entwicklung der Antidepressiva. RENNIE (44) fand im Jahre 1942 für die erste Phase von manisch-depressiver Erkrankung ebenso wie für Patienten mit einer einzigen depressiven Phase eine durchschnittliche Dauer von 6,5 Monaten. Für die dritte depressive Phase im

Verlauf von monopolaren affektiven Psychosen stellte der Autor einen Durchschnittswert von 8,5 Monaten fest. Die kürzeste von ihm beobachtete depressive Phase dauerte 3 Tage, die längste (erste Phase) 36 Monate (44).

Noch nach heute allgemein vretreter Auffassung sind depressive Phasen, die kürzer als 3 Monate bzw. länger als 9 Monate anhalten, eher selten. Daher kann man ohne große Bedenken vermuten, daß die beobachtete Heilungsquote von 20 Prozent in etwa der im Untersuchungszeitraum zu erwartenden Spontanheilungsrate entspricht.

Im folgenden sei noch einmal auf die in jüngster Zeit gefundenen Zusammenhänge zwischen der Konzentration von γ - Aminobuttersäure (GABA) im Liquor und endogener Depression zurückgegriffen. Die Ergebnisse der Forschungen von GERNER und HARE (20) scheinen zumindest folgende Aussage zuzulassen: Es gibt Zusammenhänge zwischen dem Neurotransmitter GABA, auf den Benzodiazepine einen spezifischen Einfluß haben (25, 26), und dem Bestehen der depressiven Phase einer endogenen Depression. Für die Manie wurde ein solcher Zusammenhang bisher nicht nachgewiesen. Allerdings ist die Art dieses Zusammenhangs bis jetzt ungeklärt, so daß es für eine Hypothesenbildung über einen möglichen kausalen Zusammenhang noch zu früh ist. Es könnte sich bei der Erniedrigung der GABA im Liquor ja ohne weiteres um eine sekundäre Veränderung handeln, die außerhalb der Kausalkette zwischen der primären biologischen Störung und dem klinisch in Erscheinung tretenden Krankheitsbild "endogene Depression" liegt.

Jedenfalls läßt sich diese GABA-Störung bisher nicht mit einer Untergruppe der endogenen Depressionen in Zusammenhang bringen, etwa dergestalt, daß eine Hypothesenbildung möglich wäre über eine Zuordnung der phänomenologisch unterschiedlichen Erscheinungsformen der endogenen Depressionen zu verschiedenen gestörten Neurotransmittersystemen.

Neben der genannten Möglichkeit, daß die GABA-Erniedrigung im Liquor eine sekundäre Störung ist, muß man auch bedenken, daß bei den erwähnten Untersuchungen noch Unklarheit besteht über den genauen Ort dieser GABA-Störung. Auch eine fraktionierte Liquorentnahme läßt ja nur ungenaue Vermutungen über den Herkunftsort der jeweiligen Fraktion zu.

Allerdings glauben GERNER und HARE (20) aussagen zu können, daß die bei endogener Depression nachweisbare GABA-Erniedrigung in rostralen Hirnabschnitten liegen muß. Dies würde gut zusammenstimmen mit den Hirnregionen (Hippocampus, Hypothalamus), in denen der Ort der primären Störung bei endogener Depression vermutet wird.

Trotz dieser Unsicherheiten kann man von einer Weiterführung dieses Forschungsansatzes vielleicht ein biochemisches Äquivalent erhoffen für die klinisch gelegentlich zu beobachtende "unspezifische antidepressive Wirkung" (9) von Benzodiazepinen.

Gegen Ende der Diskussion sei auf die in der Einführung (S.2) erwähnte Arbeit von CASSANO und CONTI (14) nur noch kurz eingegangen, da diese Autoren zu keinem wesentlich von der all-

gemein üblichen Auffassung (Verwendbarkeit von Benzodiazepinen bei endogener Depression lediglich als Zusatzmedikation) abweichenden Ergebnis kommen. Der Hauptgedanke von CASSANO und CONTI sei jedoch noch einmal erwähnt: Wegen der von ihnen ermittelten häufigen Koexistenz von Angst und Depression meinen sie, daß eine Auswahl der Medikation primär an Symptomen orientiert erfolgen sollte, weniger an der diagnostischen Zuordnung.

Auch CASSANO und CONTI halten eine Behandlung endogener Depressionen mit Benzodiazepinen allein nicht für sinnvoll, meinen allerdings, daß der Indikationsbereich für Benzodiazepine als Zusatzmedikation zu antidepressiv wirksamen Pharmaka weiter als bisher ausgedehnt werden sollte.

Bereits im Ergebnisteil wurde darauf eingegangen, daß es aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich ist, aus den zwischen gebesserten und ungebesserten Patienten unterschiedlichen Plasmaspiegeln von N-Desmethyl-Diazepam Schlüsse zu ziehen. Nur mit einem größeren Patientenkollektiv könnte geklärt werden, ob wirklich eine Korrelation zwischen antidepressivem Effekt und der Höhe des Plasmaspiegels besteht oder, was unsere Beobachtungen eher nahelegen, zwischen antidepressivem Effekt und Anstiegsgeschwindigkeit des Plasmaspiegels. Außerdem kann nicht geklärt werden, ob für die bei einigen Patienten deutlich niedrigeren Plasmaspiegel eine

geringere Compliance ursächlich ist. Für eine Abhängigkeit der beobachteten Besserung von der Höhe des Plasmaspiegels gibt es auch bei unserem kleinen Patientenkollektiv Hinweise. Diese reichen jedoch höchstens für eine Hypothesenbildung aus. Schließlich ergeben sich für die therapeutische Fraxis kaum Konsequenzen, da eine routinemäßige Plasmaspiegelbestimmung zu aufwendig wäre, selbst wenn sie nur einmalig zu Beginn der Behandlung erfolgen würde, um Chancen für einen möglichen Therapieerfolg abzuschätzen.

Sollte sich allerdings in größer angelegten Untersuchungen die Annahme bestätigen, daß Prazepam in hoher Dosierung während der Phase des Anstiegs der Plasmakonzentration antidepressiv wirkt, dann erschiene ein zeitlich begrenzter Therapieversuch sinnvoll. Gleichzeitig könnte man damit, zumindest bei einem Teil der Patienten, die Zeit bis zum Wirkungseintritt eines trizyklischen Antidepressivums überbrücken.

6.0. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer offenen Prüfung zu untersuchen, ob Prazepam (Demetrin^R) in hoher Dosierung eine antidepressive Wirkung hat. Außerdem sollten eventuelle Nebenwirkungen sowie Absetzerscheinungen registriert werden.

In der Zeit von Juli 1980 bis Juli 1981 wurden 9 Frauen und 1 Mann mit durchschnittlichen Tagesdosen von 50 - 78 mg Prazepam behandelt. Von den Patienten (Altersbereich: 32 - 67 Jahre) litten 9 an endogener Depression (ICD/9.Revision Nr.296.1 und 296.3), 1 Patient litt an einer schizo-affektiven Psychose (ICD/9.Revision Nr.295.7), wobei die depressive Symptomatik im Untersuchungszeitraum im Vordergrund stand.

Bei allen mit dem Dexamethason-Hemm-Test untersuchten Patienten (n = 8) waren die Postdexamethason-Cortisol-Werte nicht ausreichend ($\Rightarrow 6 \mu\text{g/dl}$) supprimiert.

4 Patienten mußten die Untersuchung wegen therapeutischer Unwirksamkeit vorzeitig beenden, 1 Patient wegen Verweigerung der Medikamenteneinnahme.

Eine deutliche Besserung der Symptomatik konnte für 7 Patienten nur bei solchen Symptomen beobachtet werden, die in das bekannte Wirkungsspektrum der Benzodiazepine fallen, insbesondere bei den Schlafstörungen.

Dagegen zeigte sich keine stimmungsaufhellende Wirkung. Lediglich bei 3 Patienten besserte sich die Symptomatik in überzeugendem Maße.

Ein Zusammenhang dieser Besserung mit der bei diesen Patienten gemessenen deutlich höheren Plasmakonzentration von N-Desmethyl-Diazepam scheint zu bestehen. Aufgrund der geringen Fallzahl sind jedoch statistische Berechnungen nicht durchgeführt worden. In unserer Untersuchung wurden bei 3 Patienten die für Benzodiazepine typischen EEG-Veränderungen registriert.

Insgesamt läßt sich sagen, daß Prazepam bei endogenen Depressionen die von Benzodiazepinen erfaßten Zielsymptome günstig beeinflußt. Eine alleinige Medikation mit Prazepam scheint jedoch bei dieser Erkrankung nicht ausreichend zu sein. Eine antidepressive Wirkung, die der von trizyklischen Antidepressiva vergleichbar wäre, konnte nicht nachgewiesen werden.

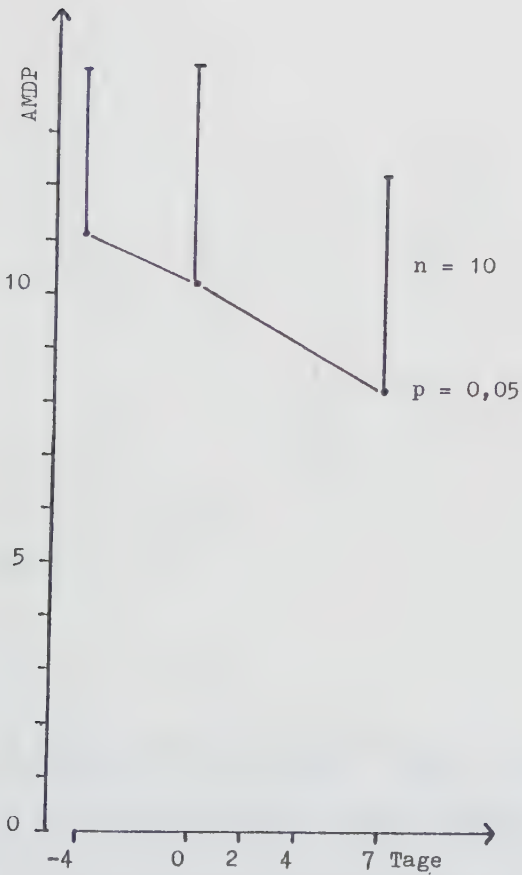


Abbildung 1: AMDP - Verlauf für das "Somatisch-depressive Syndrom"

($n = 10$; $p = 0,05$)

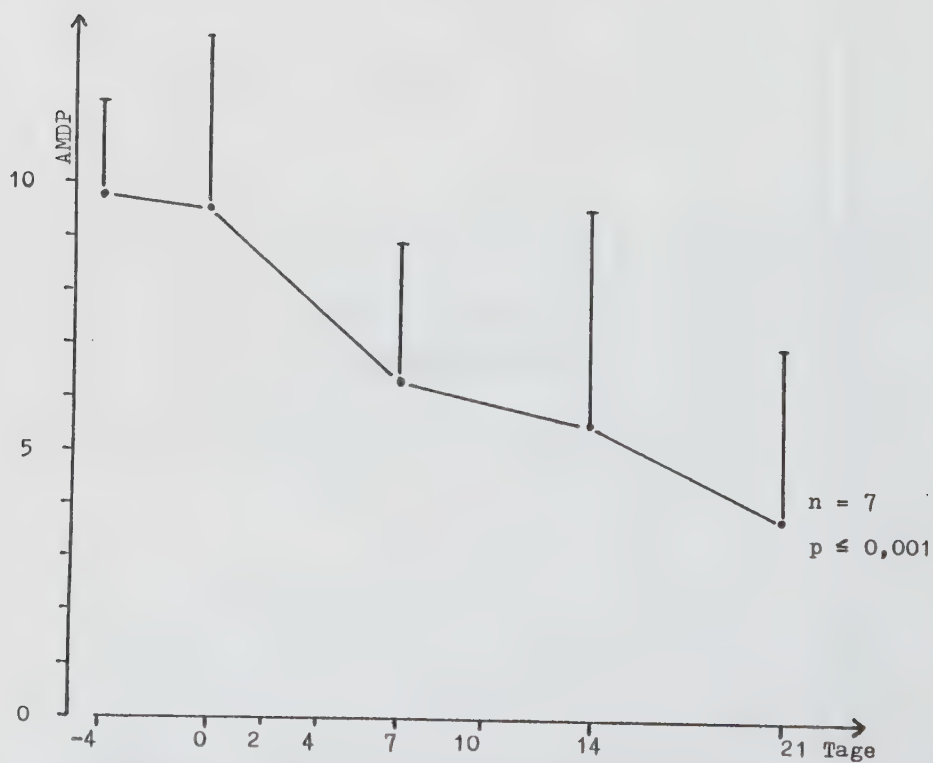


Abbildung 2 : AMDP - Verlauf für das "Somatisch-depressive Syndrom"

($n = 7$; $p \leq 0,001$)

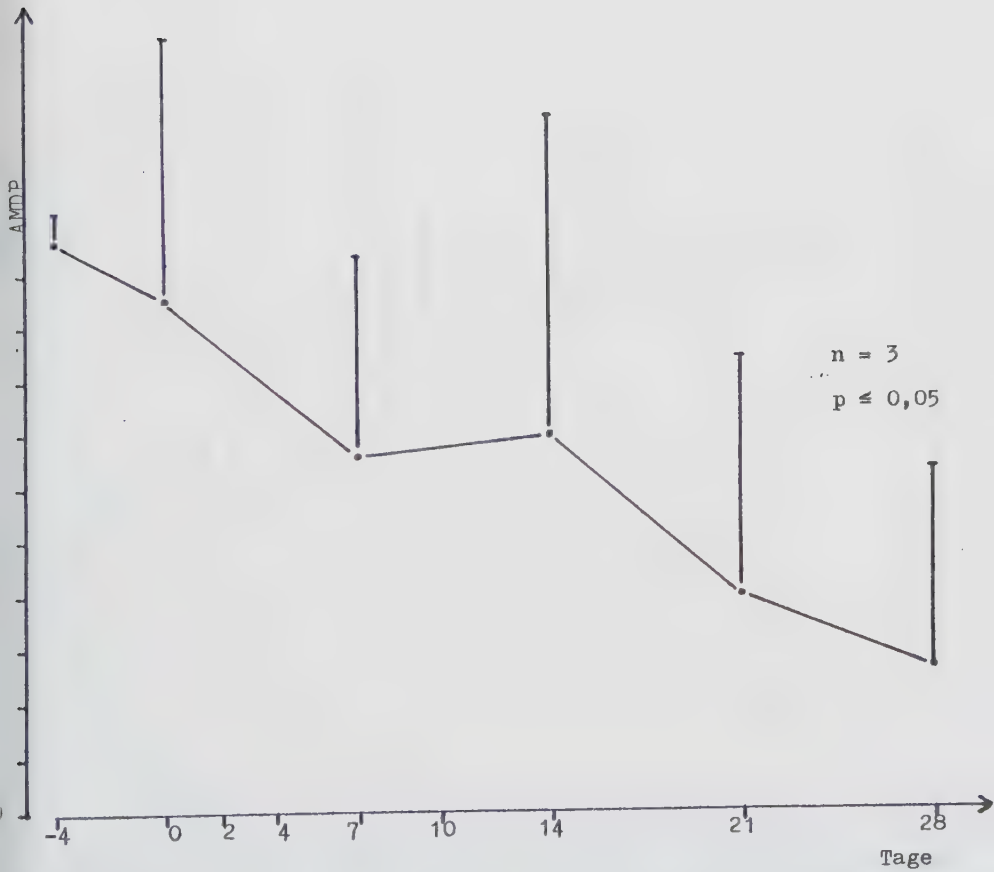


Abbildung 3 : AMDP - Verlauf für das "Somatisch-depressive Syndrom"

($n = 3$; $p \leq 0,05$)

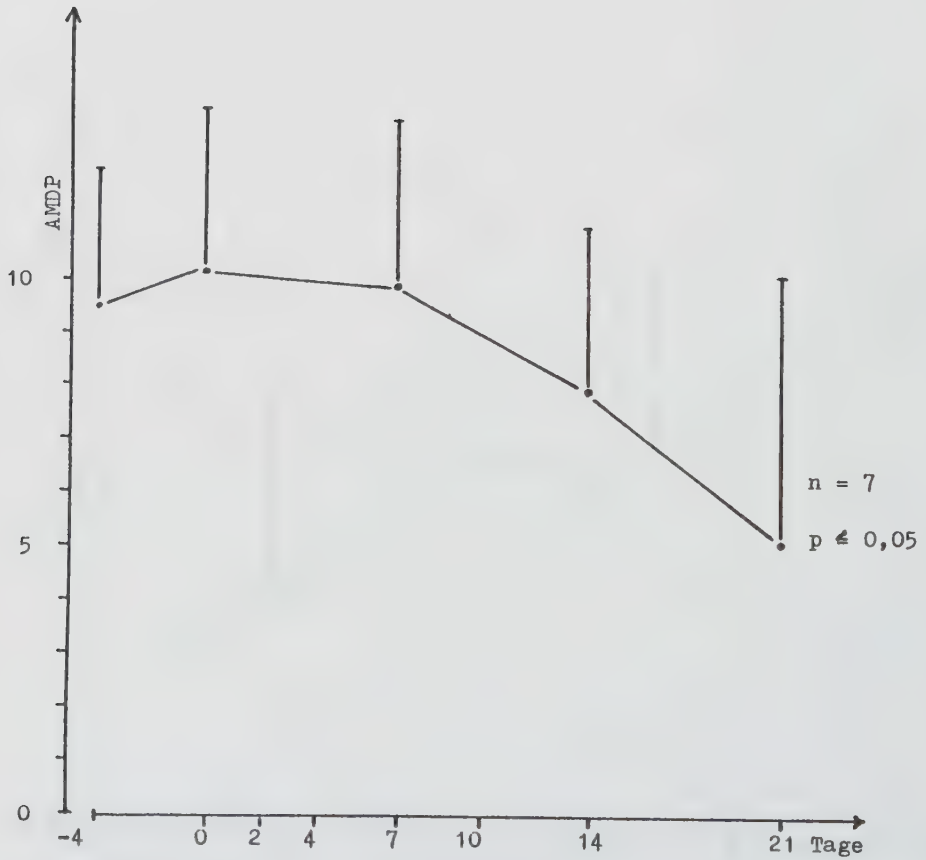


Abbildung 4 : AMDP - Verlauf für das "Gehemmt-depressive Syndrom"
($n = 7$; $p \leq 0,05$)

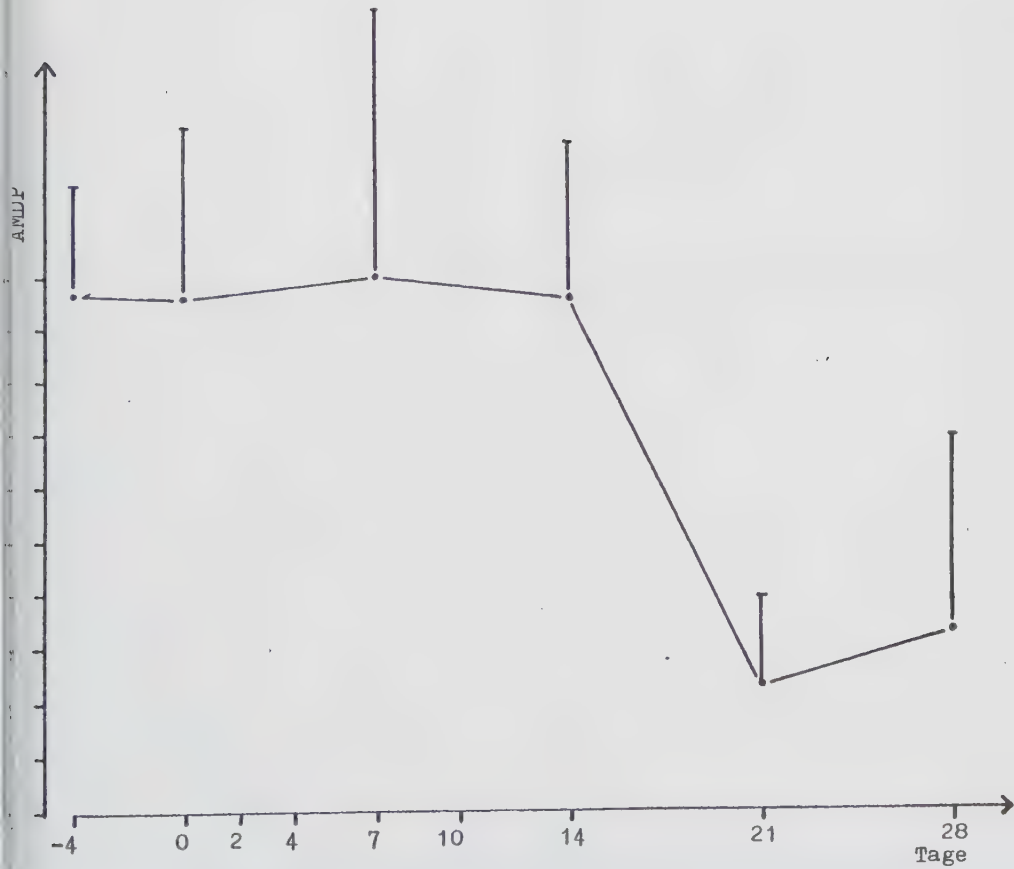


Abbildung 5 : AMDP - Verlauf für das "Gehemmt-depressive Syndrom"

(n = 3; $p \leq 0,05$)

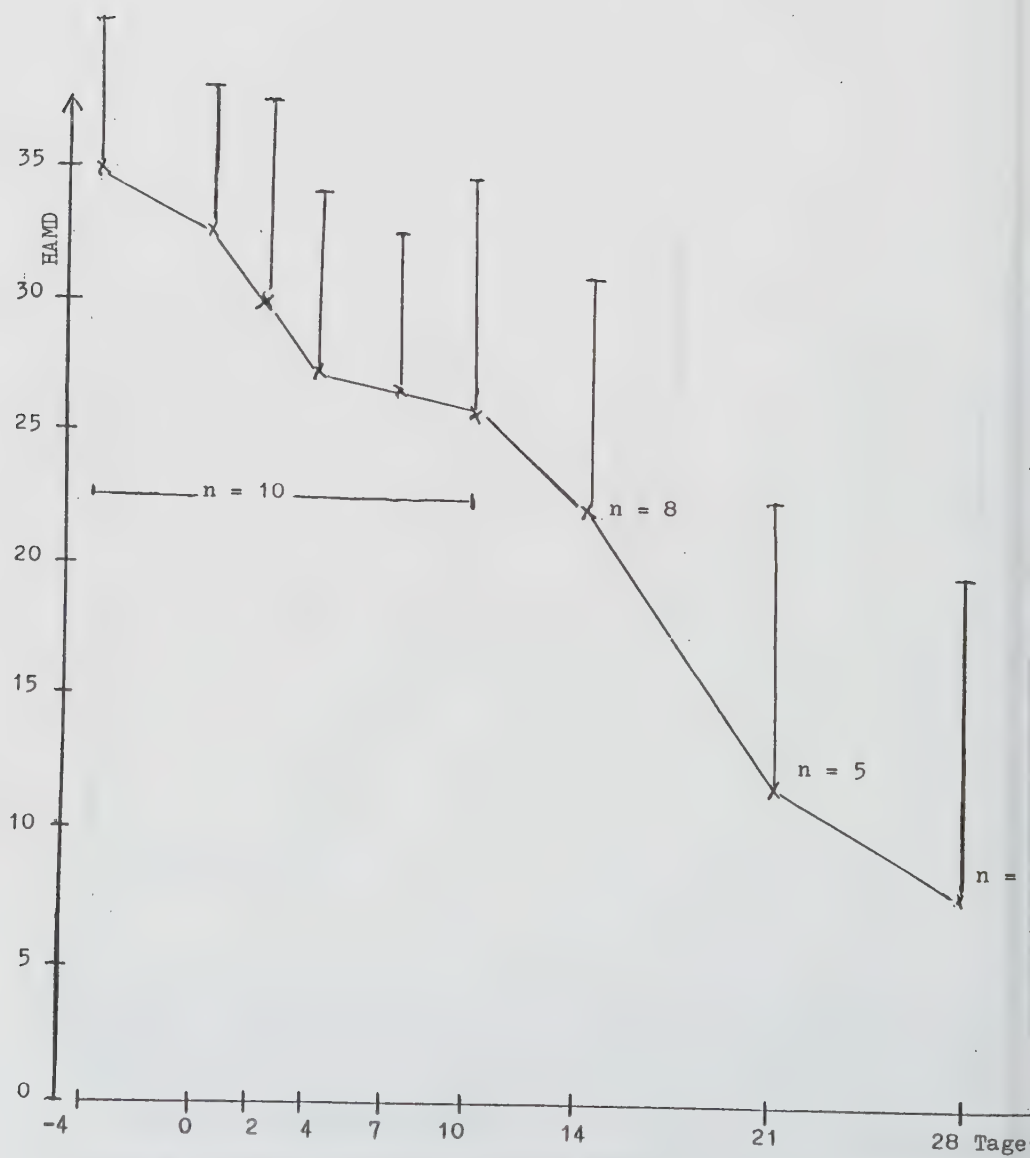


Abbildung 6: Hamilton-Depression-Scale (HAMD)

Verlauf Der Mittelwerte unter Prazepam-Behandlung

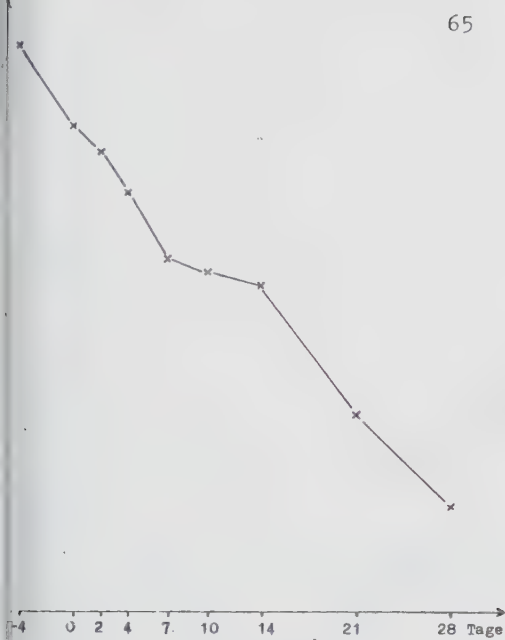


Abbildung 7: Pat.Nr.5 +

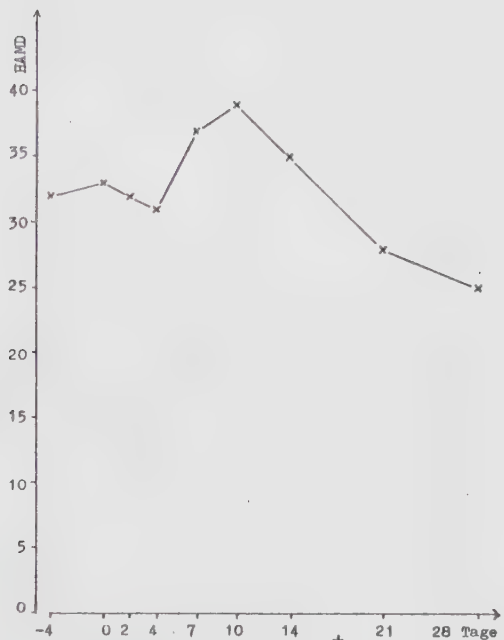


Abbildung 8: Pat.Nr.7 +



Abbildung 9: Pat.Nr.9 +

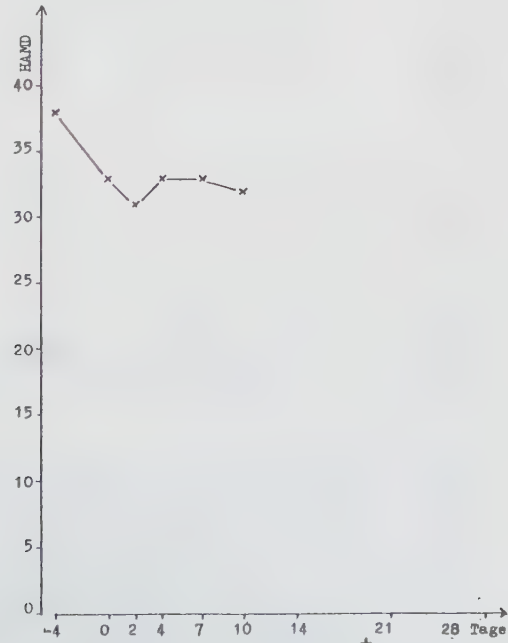


Abbildung 10: Pat.Nr.10 +

+ = HAMD-Verlauf unter Prazepam-Behandlung

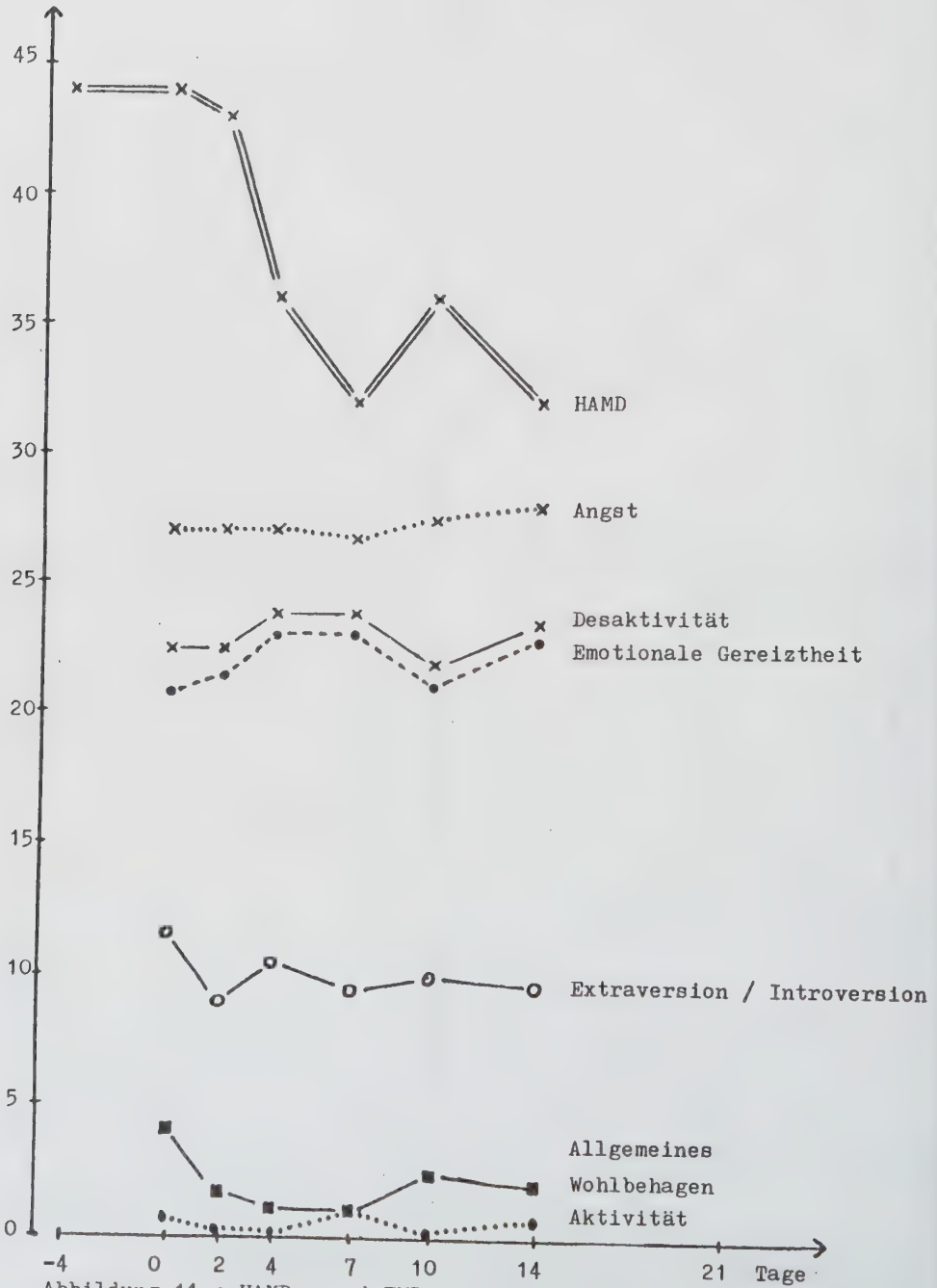


Abbildung 11 : HAMD - und EWL - K - Verlauf

Pat.Nr.1

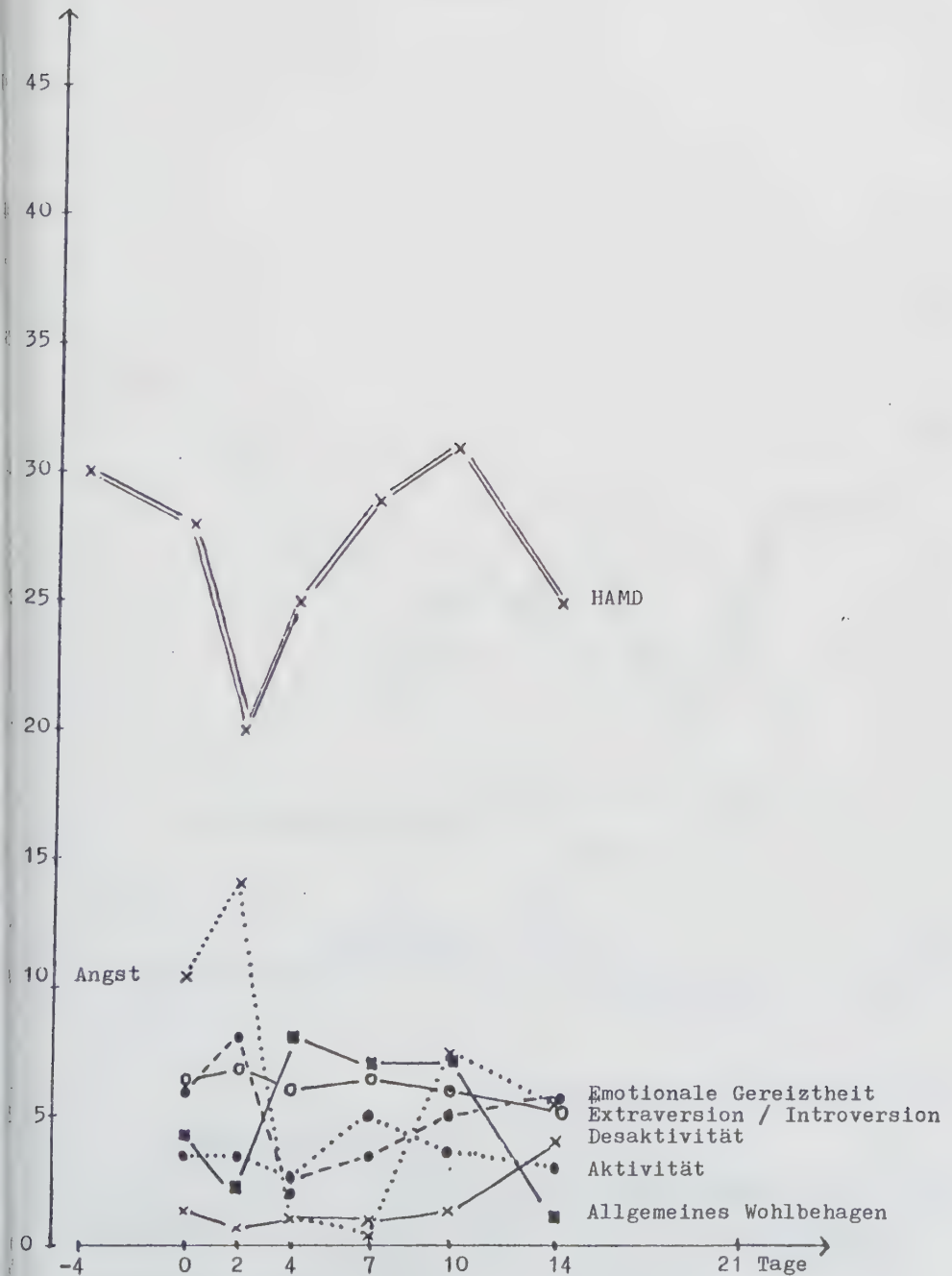


Abbildung 12 : HAMD - und EWL - K - Verlauf

Pat.Nr.2

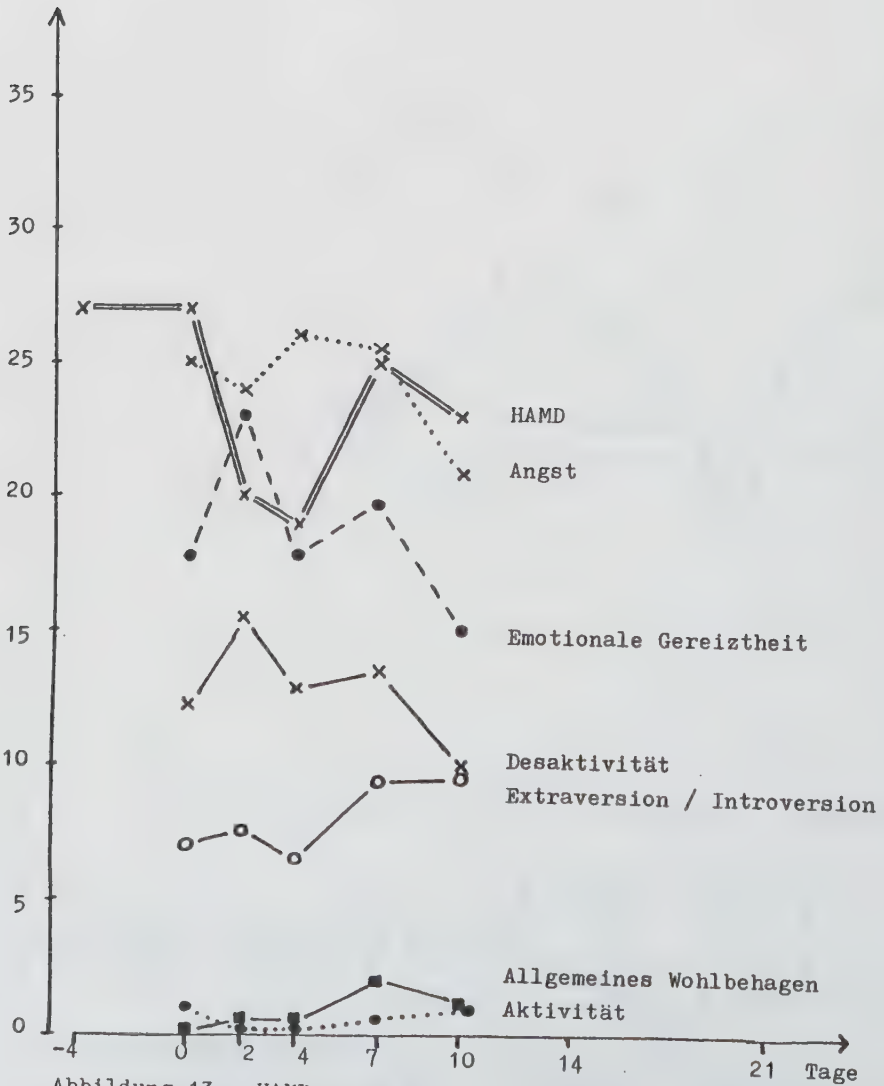


Abbildung 13 : HAMD - und EWL - K - Verlauf
Pat.Nr.3

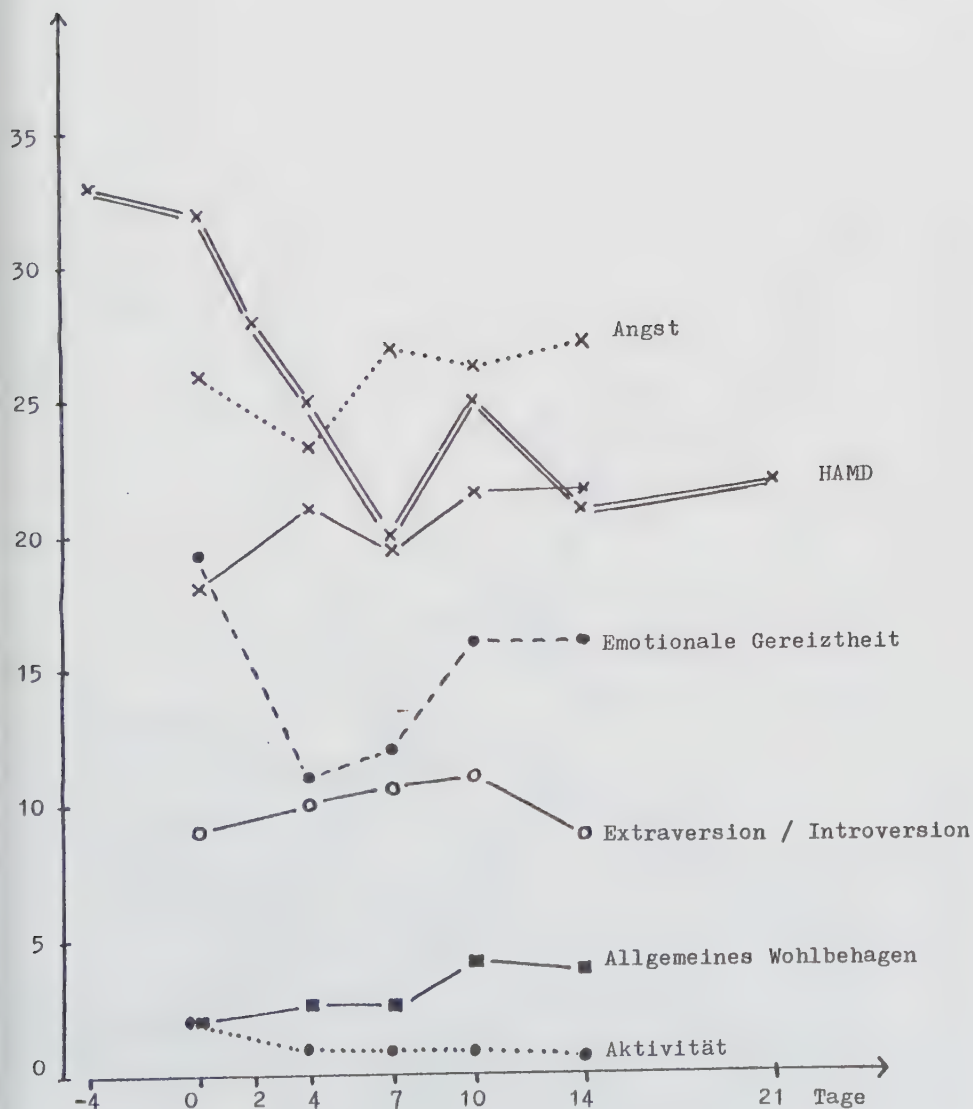


Abbildung 14 : HAMD - und EWL - K - Verlauf

Pat.Nr.4

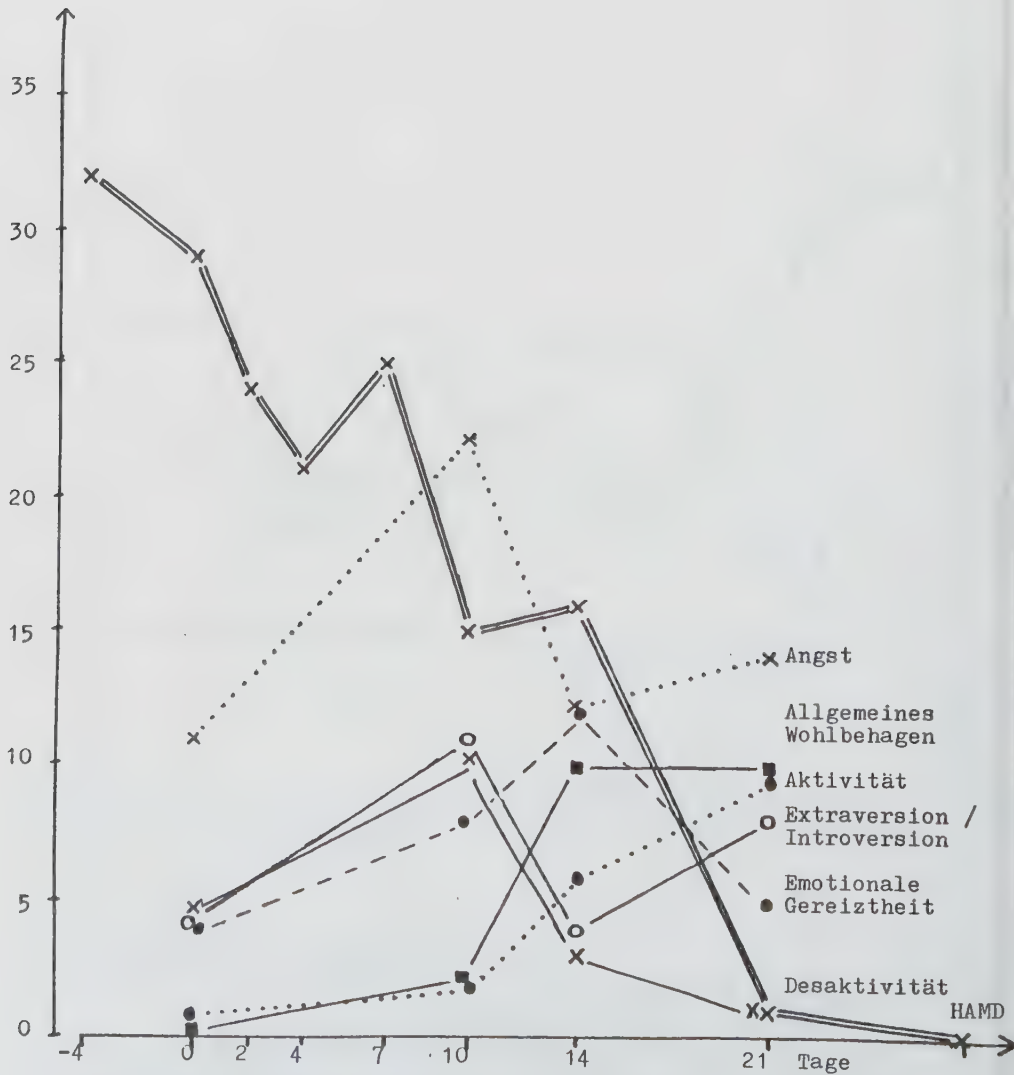


Abbildung 15 : HAMD - und EWL - K - Verlauf

Pat.Nr.6

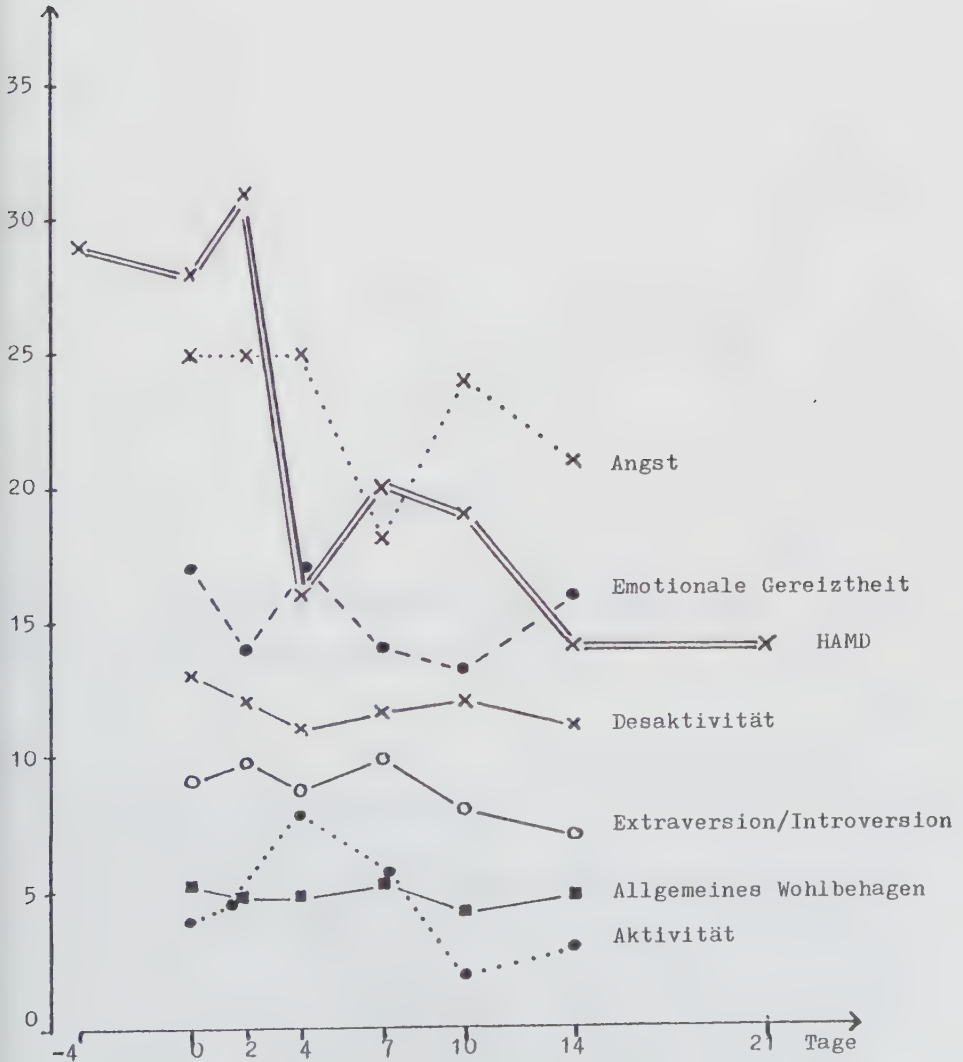


Abbildung 16 : HAMD - und EWL - K - Verlauf
Pat.Nr.8

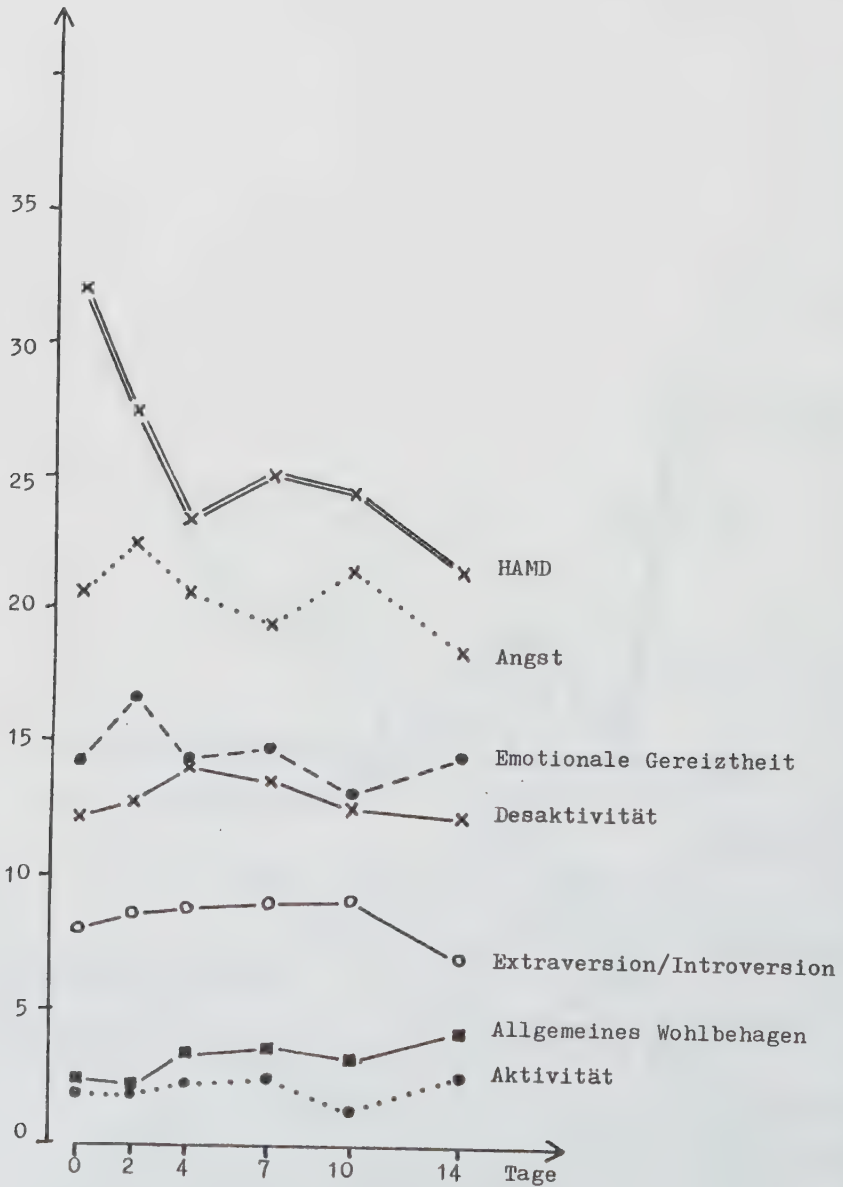


Abbildung 17 : HAMD - und EWL - K - Verlauf

Mittelwertkurven (n = 6 Patienten)

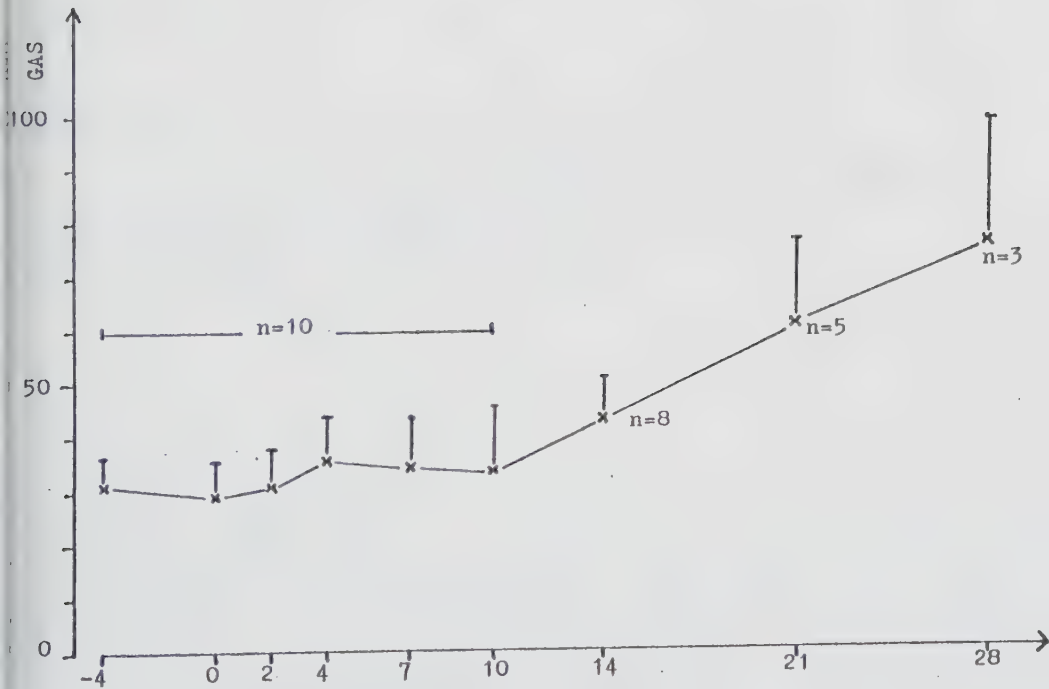


Abbildung 18 : Verlauf der GAS - Beurteilung unter Prazepam-
Behandlung
- Mittelwerte -

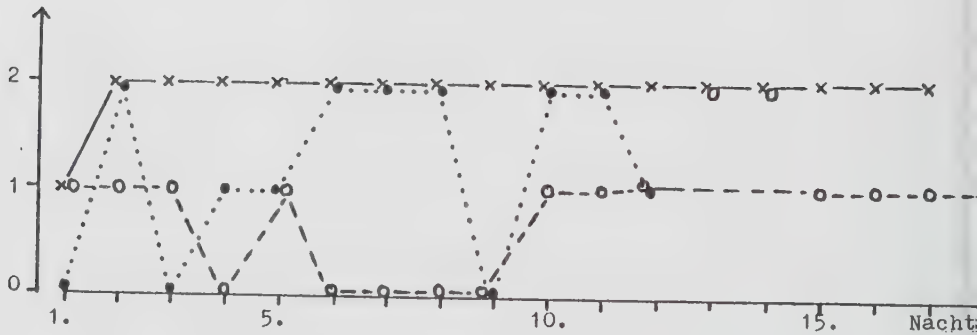


Abbildung 19 : Schlaftagebuch:

Verlauf "Einschlafstörungen"

Pat.Nr.1

x—x

Pat.Nr.3

•...•

Pat.Nr.10

o--o

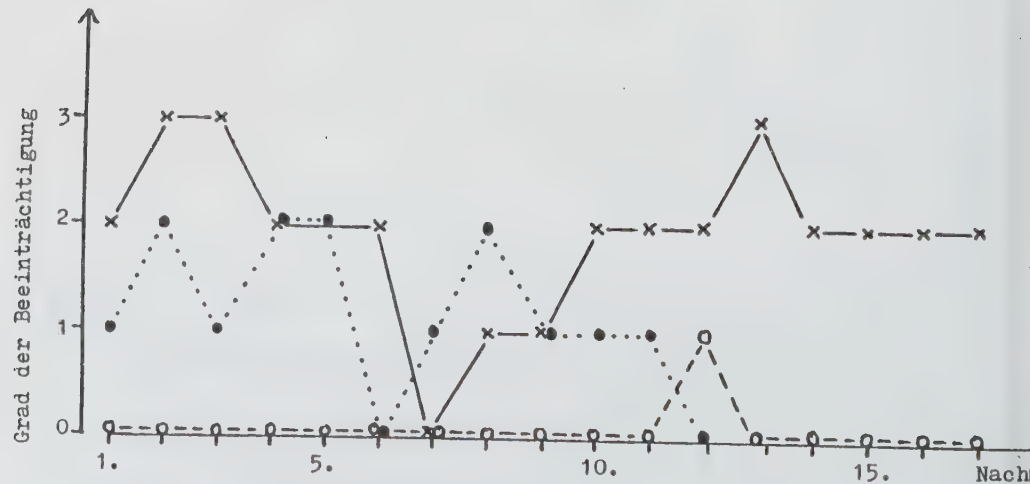


Abbildung 20 : Schlaftagebuch:

Verlauf "Subjektives Schlaf-
befinden"

Pat.Nr.1

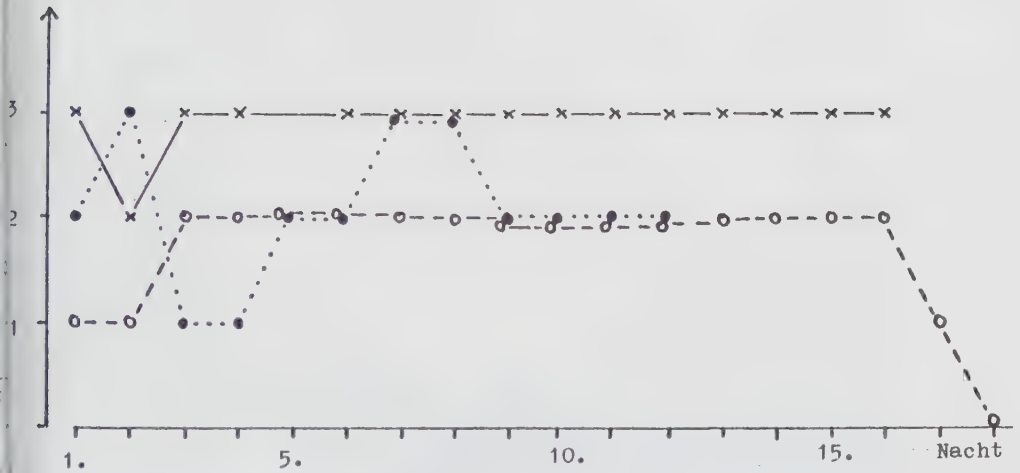
x—x

Pat.Nr.3

•...•

Pat.Nr.10

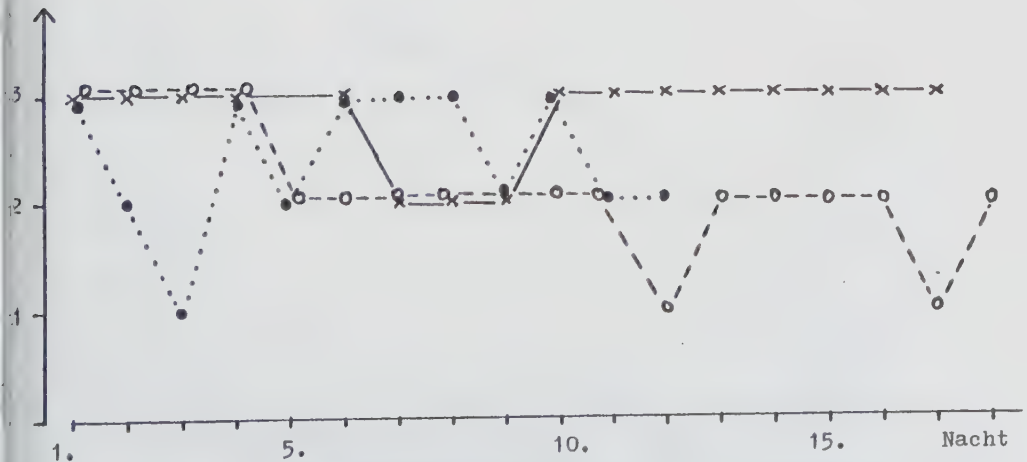
o--o



Abbildungung 21 : Schlaftagebuch:

Verlauf "Subjektives Befinden
nach dem Aufwecken"

Pat. Nr. 1 x—x
Pat. Nr. 3 •...•
Pat. Nr. 10 o--o



Abbildungung 22 : Schlaftagebuch:

Verlauf "Tagesmüdigkeit"

Pat. Nr. 1 x—x
Pat. Nr. 3 •...•
Pat. Nr. 10 o--o

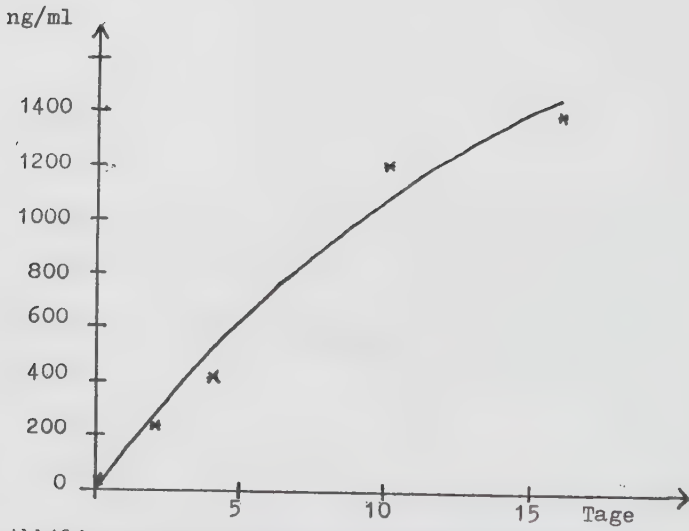


Abbildung 23: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.1 von N-Desmethyl-Diazepam

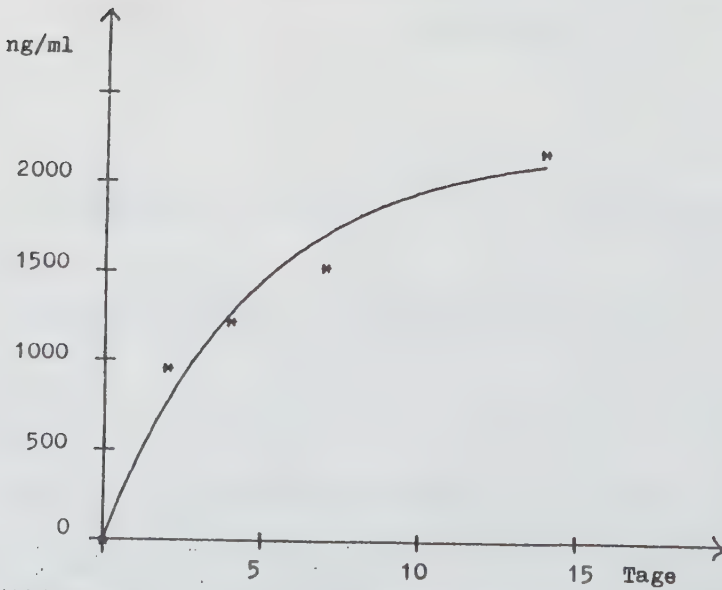


Abbildung 24: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.2 von N-Desmethyl-Diazepam

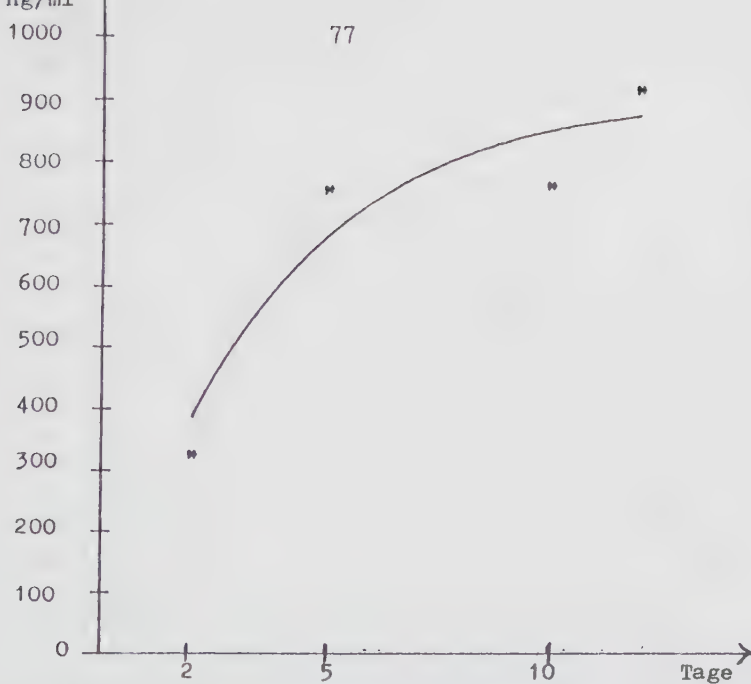


Abbildung 25: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.3 von N-Desmethyl-Diazepam

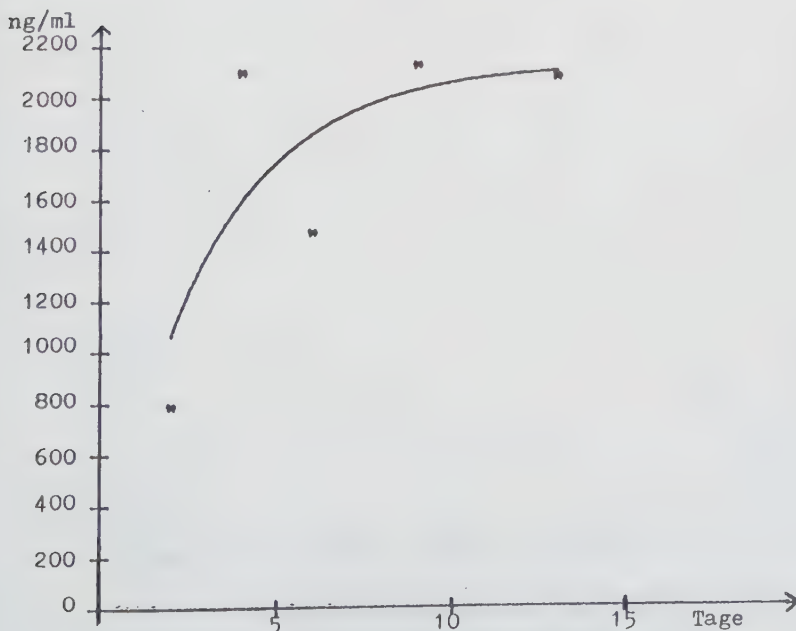


Abbildung 26: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.4 von N-Desmethyl-Diazepam

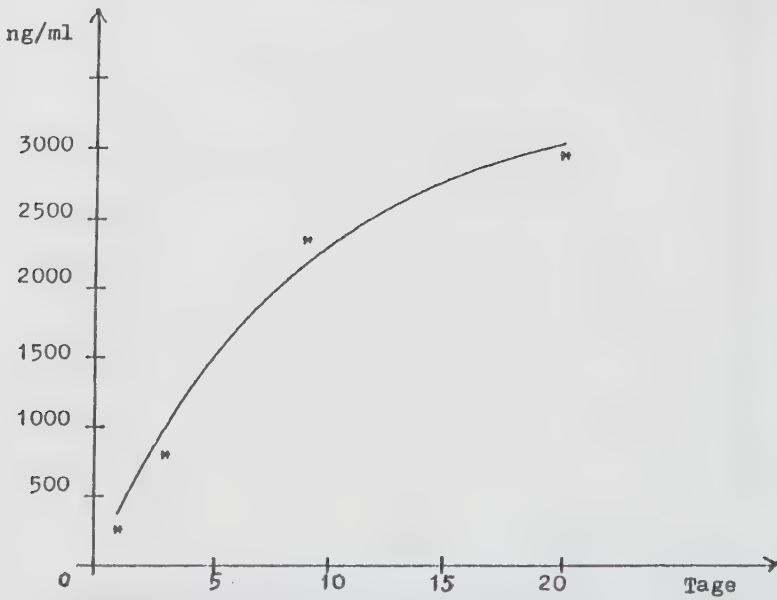


Abbildung 21: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.5 von N-Desmethyl-Diazepam

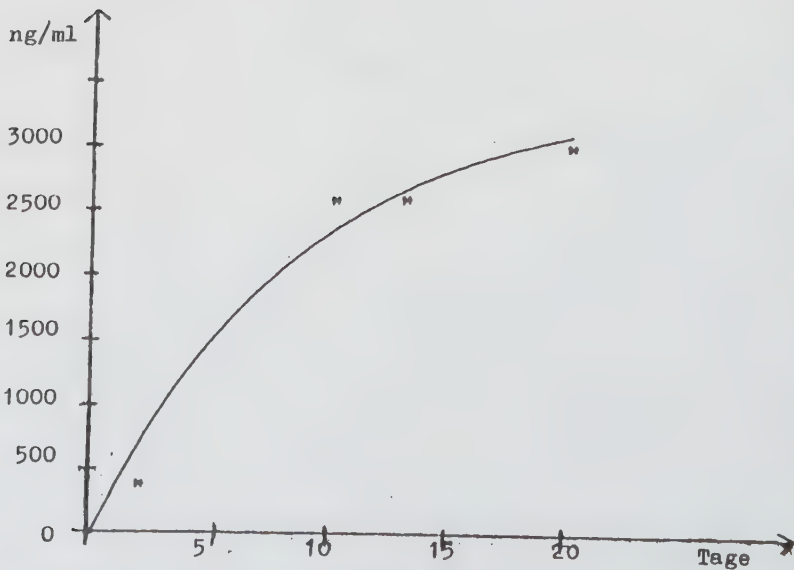


Abbildung 28: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.6 von N-Desmethyl-Diazepam

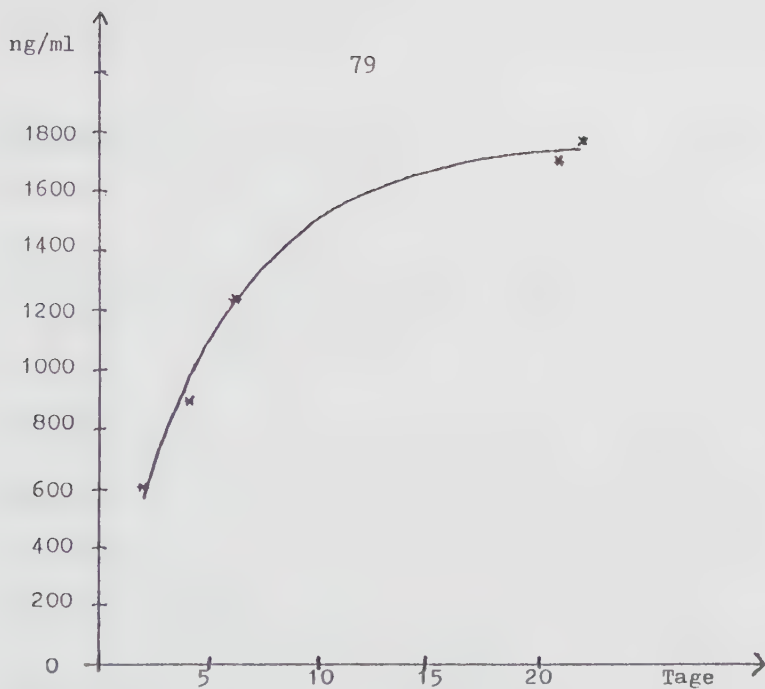


Abbildung 29: Verlauf der Plasmakonzentration
 Pat.Nr.7 von N-Desmethyl-Diazepam

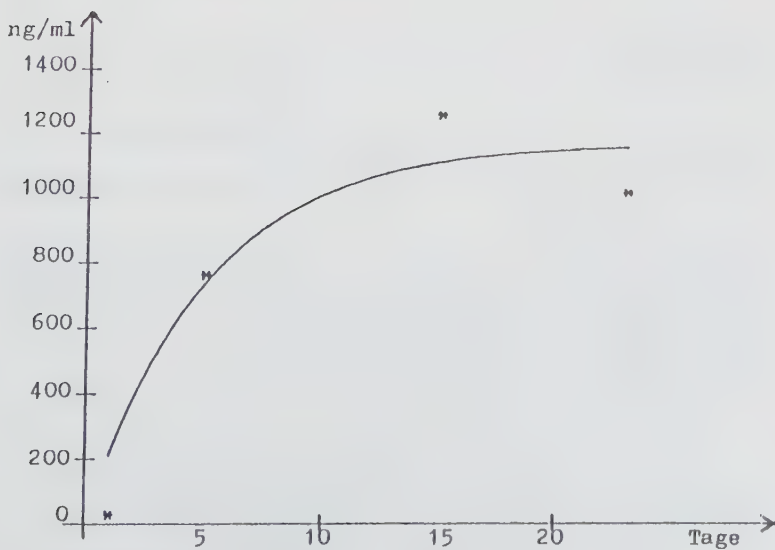


Abbildung 30: Verlauf der Plasmakonzentration
 Pat.Nr.8 von N-Desmethyl-Diazepam

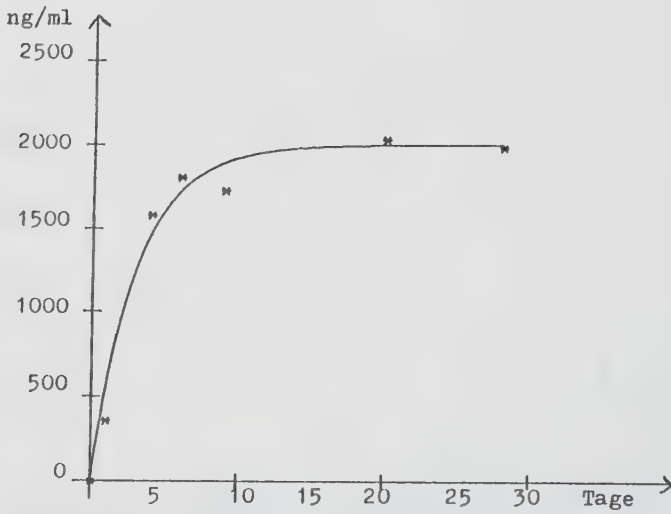


Abbildung 31: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.9 von N-Desmethyl-Diazepam

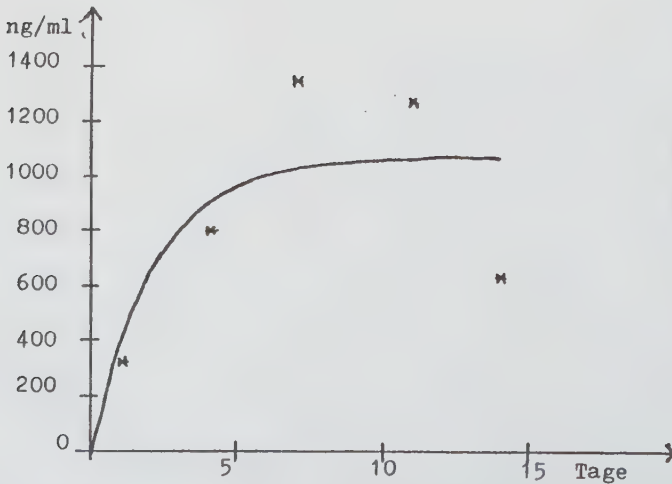


Abbildung 32: Verlauf der Plasmakonzentration
Pat.Nr.10 von N-Desmethyl-Diazepam

EINZELKASUISTIKEN DER PATIENTEN

Patient Nr. 1: P.A., weiblich, geb. 8.4.23, ICD.Nr. 296.1

3. stationäre Aufnahme (insgesamt 4. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Keine Bewußtseins- und Orientierungsstörungen, schwere Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, im formalen Denken stark verlangsamt und eingeengt, Schuldwahn, im Affekt ängstlich, gequält, verzweifelt, hoffnungslos, teilnahmslos, ratlos, starke Schuldgefühle, psychomotorisch gehemmt, sprachlich verlangsamt, keine Tagesschwankungen, suicidal, Interessenverlust, sozialer Rückzug, schwere Schlafstörungen, Appetitlosigkeit.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG (Dauer: 17 Tage, ABRUCH)

Tag 2: Verschlechterung des Zustandsbildes, starke Unruhe,
jedoch leichte Besserung der Schlafstörungen

Tag 9: keine Veränderung

Tag 17: keine Veränderung, ABRUCH

WEITERBEHANDLUNG: Aponal und Haldol: keine anhaltende Besserung; Anafranil-Infusionen: Besserung und
Entlassung. Entlassungsmedikation: Anafranil.

Patient Nr. 2: H.B., weiblich, geb.17.12.48, ICD.Nr. 296.1

2. stationäre Aufnahme (insgesamt 3. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrationsstörungen, im formalen Denken verlangsamt und eingeengt, Beziehungsideen, Gefühlsstörungen i.S. von Ratlosigkeit, Affektverarmung; Gefühl der Gefühllosigkeit, Hoffnungslosigkeit, innerer Unruhe, gedrückter Stimmung; Insuffizienzgefühle, im Antrieb gehemmt, substuporös, in der Mimik und Gestik starr, im Sprechen deutlich verlangsamt, keine Tagesschwankungen, sozialer Rückzug und Interesselosigkeit, Schlafstörungen.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG (Dauer: 19 Tage, ABRUCH)

- Tag 3: keine Besserung des psychopathologischen Bildes;
Morgenmüdigkeit und auch tagsüber leichte Müdigkeit
- Tag 7: keine Veränderung
- Tag 12: Status idem. Dosiserhöhung auf 70 mg/die
- Tag 19: keine Veränderung; Pat. verweigert Medikamenteneinnahme, ABRUCH

WEITERBEHANDLUNG: Haldol: leichte Besserung, weniger verlangsamt, in der Mimik etwas lockerer; Umstellen auf Jatrosom: Besserung und Entlassung.
Entlassungsmedikation: Jatrosom und Quilonum ret.

Patient Nr. 3: R.M., weiblich, geb.30.11.24, ICD.Nr. 296.3
mehrfache stationäre Aufnahme (wiederholte Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, im formalen Denken eingeengt, systematisierter Wahn i.S. eines Schuldwahnes, im Affekt hoffnungslos, ängstlich, traurig, gequält, innerlich unruhig, sehr klagsam, Insuffizienzgefühl und ausgeprägte Schuldgefühle; antriebsgesteigert; Tages-schwankungen, sozialer Rückzug, starkes Krankheitsgefühl, Schlaf- und Appetitlosigkeit.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG (Dauer: 12 Tage, ABRUCH)

- Tag 3: psychomotorisch etwas ruhiger, keine Veränderung der depressiven Verstimmtheit, Besserung der Schlaflosigkeit
- Tag 12: keine Veränderung, weiterhin schwer depressiv und gequält, ABRUCH

WEITERBEHANDLUNG: Saroten und Haldol: Patientin wird manisch; Haldol und Neurocil (Besserung); Umsetzen auf Saroten und Valium sowie Tavor: Besserung und Entlassung.
 Entlassungsmedikation: Quilonum ret.

Patient Nr. 4: B.A., weiblich, geb.5.4.46, ICD.Nr. 296.1

1.stationäre Aufnahme (insgesamt 2. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, im formalen Denken gehemmt und verlangsamt, ausgeprägter Schuldwahn, im Affekt ratlos, depressiv, klagsam, hoffnungslos, mißtrauisch, starke Schuldgefühle; psychomotorisch verlangsamt und gehemmt; keine Tagesschwankungen; sozialer Rückzug und Interessenverlust, Krankheitsgefühl, Schlaf- und Appetitverlust.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG: (Dauer: 14 Tage, ABBRUCH)

Tag 7: leichte Reduktion der wahnhaften Schuldgedanken

Tag 11: Schlaf gut, sonst keine weitere Veränderung des psychopathologischen Bildes

Tag 14: keine Veränderung, ABBRUCH

WEITERBEHANDLUNG: Anafranil-Infusion: erneut wahnhafte

Schuldgedanken; Umsetzen auf Saroten und Haldol:

keine Besserung; zusätzlich Tavor: langsame Besserung und Entlassung.

Entlassungsmedikation: Saroten, Haldol und Tavor.

Patient Nr. 5: L.I., weiblich, geb.19.8.32, ICD.Nr. 295.7

2. stationäre Aufnahme (2. depressive Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrationsstörungen, im formalen Denken gehemmt, eingeengt; Schuldwahn; im Affekt ratlos, depressiv, ängstlich, mißtrauisch, gespannt, starke Schuldgefühle und Insuffizienzgefühle; psychomotorisch substuporös, leichte Tagesschwankungen, Kontakt- und Interessenverlust, Krankheitsgefühl, Schlaf- und Appetitstörungen.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG: (Dauer: 21 Tage)

- Tag 9: leichte Besserung, nicht mehr so zurückgezogen, deutliche Tagesschwankungen mit ausgeprägtem Morgentief
- Tag 14: erneute Verschlechterung, depressiv, submutistisch, Gangunsicherheit; Besserung der Schlafstörungen (nur noch leichte Einschlafstörungen)
- Tag 20: wieder Besserung des psychopathologischen Bildes, jedoch Auftreten von Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen), Schlaf weiterhin gut

WEITERBEHANDLUNG: Tofranil. Weitere Besserung des depressiven Zustandsbildes, leicht stimmungslabil, leichte Tagesmüdigkeit. Tofranil: vorübergehende Besserung, erneute Exacerbation der wahnhaften Schuldgefühle; kurzzeitige Haldol-Medikation, anschließend erneute Behandlung mit Prazepam und kombinierte Behandlung mit Aponal und Prazepam in niedriger Dosierung (20 mg). Besserung; Reduktion von Prazepam, nur noch mit Aponal weiterbehandelt.

Entlassungsmedikation: Aponal

Patient Nr. 6: O.H., weiblich, geb.26.7.33, ICD.Nr. 296.1

1. stationäre Aufnahme (insgesamt 3. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrationsstörungen, formales Denken deutlich verlangsamt, Derealisationsphänomene, Schuldwahn, im Affekt ratlos, hoffnungslos, verzweifelt, ängstlich, mißtrauisch; Gefühl der Gefühllosigkeit, Insuffizienzgefühl, stark ausgeprägte Schuldgefühle; psychomotorisch gehemmt; Tagesschwankungen; Interessen- und Antriebsverlust, bedingt krankheitseinsichtig, suicidal.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG (Dauer: 28 Tage)

Tag 2: keine Besserung
Tag 9: keine Besserung, leichtes Unwohlsein, Tagesmüdigkeit
Tag 13: leichte Besserung, krankheitseinsichtig
Tag 17: weiter gebessert, Freude an der Arbeit, Reduktion der Müdigkeit
Tag 21: weiter gebessert, fühlt sich ausgeglichen
Tag 27: Zustand stabil

WEITERBEHANDLUNG: Tofranil: weitere Stabilisierung und Entlassung.

Entlassungsmedikation: Tofranil

Patient Nr. 7: Ch.Z., weiblich, geb. 16.8.13, ICD.Nr. 296.1
2. stationäre Aufnahme (insgesamt 2. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrationsstörungen, im formalen Denken deutlich verlangsammt, Wahnideen mit Geruchshalluzinationen und Beziehungsideen; affektiv hoffnungslos, deprimiert, sehr mißtrauisch, feindselig, klagsam und jammerig; ausgeprägte Insuffizienzgefühle; psychomotorisch deutlich verlangsamt; leichte Tagesschwankungen; Interesselosigkeit; latent suicidal; Schlafstörungen, vegetative Störungen i.S. von "Kribbeln im Kopf".

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG: (Dauer: 28 Tage)

- Tag 4: leichte Besserung der Schlafstörungen,
tagsüber leichte Müdigkeit
- Tag 11: deutliche Tagesschwankungen, Reduktion der
Eigengeruchssymptomatik
- Tag 17: keine Veränderung
- Tag 26: keine Veränderung, im Denken weiterhin eingeengt,
Beziehungsideen

WEITERBEHANDLUNG: Saroten: keine Besserung,
Saroten und Haldol: Besserung und
Entlassung.
Entlassungsmedikation: Saroten und
Haldol

Patient Nr. 8: S.H., weiblich, geb. 20.4.40, ICD.Nr. 296.1
2. stationäre Aufnahme (insgesamt 2. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Leichte Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, im Denken eingeengt; im Affekt jammerig, weinerlich, agitiert, depressiv, mißtrauisch, ängstlich, hoffnungslos; deutliches Insuffizienzgefühl; keine Tagesschwankungen; psychomotorisch unruhig; Interessen- und Kontaktverlust; deutliche Vitalstörungen mit Schlaf- und Appetitlosigkeit; Gewichtsverlust.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG: (Dauer: 21 Tage)

Tag 2: Schwindelgefühle, Zittern und Unruhe
Tag 9: keine Veränderung des psychopathologischen
Zustandsbildes
Tag 14: Besserung des Schlafes, sonst keine Veränderung
Tag 21: keine Veränderung

WEITERBEHANDLUNG: nicht möglich, da Pat. auf eigenen
Wunsch entlassen.

Patient Nr. 9: W.O., männlich, geb. 26.7.26, ICD.Nr. 296.1

1. stationäre Aufnahme (1. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Leichte Gedächtnisstörungen, im formalen Denken leicht eingeengt, hypochondrische Wahnideen, im Affekt depressiv, hoffnungslos, ratlos, ängstlich, Insuffizienzgefühl; keine Tagesschwankungen; psychomotorisch gehemmt, innerlich unruhig; sozialer Rückzug mit Interessenverlust, latent suicidal; deutliche Störung der Vitalgefühle mit ausgeprägten Schlafstörungen.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG: (Dauer: 28 Tage)

Tag 4: Zunahme der Angst, Verschlechterung der Stimmung, weiter wahnhaft-hypochondrische Befürchtungen, Müdigkeit; Patient fühlt sich subjektiv jedoch besser

Tag 11: leichte Besserung, Pat. nicht mehr so weinerlich

Tag 19: Stimmungsaufhellung, Zunahme des Interesses, nicht mehr depressiv

Tag 26: weitere Stimmungsaufhellung, sonst weiter stabil, noch leichte Tagesmüdigkeit

WEITERBEHANDLUNG: Prazepam in niedriger Dosierung: 15 mg/die.

Weitere Stabilisierung und Entlassung.

Entlassungsmedikation: Prazepam

Patient Nr. 10: K.E., weiblich, geb. 23.4.28, ICD.Nr. 296.1
2. stationäre Aufnahme (insgesamt 3. Phase)

AUFNAHMEBEFUND:

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, im formalen Denken eingeengt, verlangsamt; systematisierter Wahn (Schuldwahn), Beziehungsideen; im Affekt hoffnungslos, depressiv, feindselig, mißtrauisch, jammerig, ängstlich, Schuldgefühle, innerlich unruhig; psychomotorisch verlangsamt, wirkt sehr gespannt; leichte Tagesschwankungen, sozialer Rückzug, Interessenverlust, Appetit- und Schlafstörungen.

VERLAUF DER PRAZEPAMBEHANDLUNG: (Dauer: 12 Tage, ABRUCH)

Tag 4: Besserung der Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit
 Tag 12: keine Veränderung der Symptomatik, Pat. sehr
 gequält und getrieben, hoffnungslos, ABRUCH

WEITERBEHANDLUNG: Saroten und Haldol: Besserung und
 Entlassung.

Entlassungsmedikation: Saroten und
 Haldol

Literaturverzeichnis

1. Abrams, R.S.: Psychopharmacology for Psychiatric and Psychiatric-Organic Diseases. Compr. Ther. 4(5), 26 - 32 (1978)
2. Ach  , K.: Use of Benzodiazepines in Psychiatric In-patients. Arzneim. Forsch./Drug Res. 30(I), 902 - 905 (1980)
3. Andreasen, N.C. and W.M. Grove: The Classification of Depression: Traditional versus Mathematical Approaches. Am. J. Psychiatry 139:1, 45 - 52 (1982)
4. Angst, J. et al.:   ber das gemeinsame Vorgehen einer deutschen und schweizerischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Psychiatrischen Dokumentation. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 100, 207 - 211 (1967)
5. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie = AMDP (Herausgeber): Das AMDP - System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 3. Aufl. (1979)
6. Beckmann, H. and St. Haas: High Dose Diazepam in Schizophrenia. Psychopharmacology 71, 79 - 82 (1980)
7. Behringer, W. und M. Weisser: Zur Sonderstellung des Tages-Tranquilizers Demetrin unter den Benzodiazepinen. Therap. Wo. 27/36, 6348 - 6351 (1977)
8. Bellantuono, C., V. Reggi, G. Tognoni and S. Garattini: Benzodiazepines: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. Drugs 19, 195 - 219 (1980)
9. Benkert, O. und H. Hippus: Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 3. Aufl. (1980)

10. Böhme, K.: Demetrin (Prazepam) in der klinischen Therapie.
Münch. Med. Wochenschr. 115, 2103 - 2106 (1973)
11. Böning, J.: Antidepressive Pharmakotherapie: Aufriß zur Problemlage. Nervenheilkunde 2, 52 - 60 (1982)
12. Bowen, R.C.: The Effect of Diazepam on the Recovery of Endogenously Depressed Patients. J. Clin. Pharmacol. 18, 280 - 284 (1978)
13. Carroll, B.J.: Clinical Applications of the Dexamethasone Suppression Test for Endogenous Depression. Pharmacopsychiat. 15(1), 19 - 25 (1982)
14. Cassano, G.B. and L.Conti: Some Considerations on the Role of Benzodiazepines in the Treatment of Depression. Brit. J. Clin. Pharm. 11, 23 S - 29 S (1981)
15. Chick, J.: Hypnotics and Hangover (Letter). Br. Med. J. 280, 1322 (1980)
16. Cutler, N.R. and R.M. Post: Life Course of Illness in Untreated Manic-Depressive Patients. Compr. Psychiatry 23(2), 101 - 115 (1982)
17. Degkwitz, R., H. Helmchen, G. Kockott und W. Mombour (Hrsg.):
Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten -
Deutsche Ausgabe der internationalen Krankheiten der WHO
ICD (= International Classification of Diseases), 9. Revision,
Kapitel V. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York,
5. Aufl. (1980)
18. Georgotas, A. and S. Gershon: Biology and Pharmacological Treatment of Depression. Hills. J. Clin. Psych. 2(1), 27 - 39 (1980)

19. Feighner, J.P., B. Brauzer, A.J. Gellenberg, E. Gomez, A. Kiev, M.L. Kurland and B.L. Weiss: A Placebo-Controlled Multicenter Trial of Limbitrol versus its Components (Amitriptyline and Chlor-diazepoxide) in the Symptomatic Treatment of depressive Ill-ness. *Psychopharmacology* 61, 217 - 225 (1979)
20. Gerner, R.H. and T.A. Hare: CSF GABA in Normal Subjects and Patients with Depression, Schizophrenia, Mania, and Anorexia Nervosa. *Am.J. Psychiatry* 138(8), 1098 - 1101 (1981)
21. Greenblatt, D.J. and R.I. Shader: Pharmacokinetic Understanding of Antianxiety Drug Therapy. *South.Med.J.* 71 Suppl.2, 2 - 9 (1978)
22. Greenblatt, D.J. and R.I. Shader: Prazepam, a Precursor of Desmethyldiazepam (Letter). *Lancet* 1(8066), 720 (1978)
23. Greenblatt, D.J., R.I. Shader, M. Divoll and J.S. Harmatz: Benzo-diazepines: A Summary of Pharmacokinetic Properties. *Brit.J. Clin.Pharm.* 11, 11 S - 16 S (1981)
24. Gullick, E.L. and L.J. King: Appropriateness of Drugs prescribed by Primary Care Physicians for Depressed Outpatients. *J.Affective Disorders* 1, 55 - 58 (1979)
25. Haefely, W.E.: Central Action of Benzodiazepines: General Intro-duction. *Br.J.Psychiatry* 133, 231 - 238 (1978)
26. Haefely, W.E.: Synaptic Pharmacology of Barbiturates and Benzodiazepines. *Agents Actions* 7(3), 353 - 359 (1977)
27. Hamilton, M.: A Rating Scale for Depression. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiat.* 23, 56 - 62 (1960)
28. Hamouz, W., R.M. Pinder and S.M. Stulemeijer: A Double-blind Group Comparative Trial of Mianserin and Diazepam in Depressed Outpatients. *Pharmacopsychiat.* 13, 79 - 83 (1980)

29. Holmes, J.M.: Cerebral Manifestations of Vitamin B₁₂ Deficiency. Br.Med.J.2, 1394 - 1398 (1956)
30. Iversen, L.L.: The Present Status of Benzodiazepines in Psychopharmacology. Arzneim.Forsch./Drug Res.30(I), 907 - 910 (1980)
31. Janke, W. und G. Debus: Die Eigenschaftswörterliste (EWL-K) - Ein Verfahren zur Erfassung der Befindlichkeit. Göttingen 1977
32. Jimerson, D.C., D.P. van Kammen, R.M. Post, J.P. Docherty and W.E. Bunney: Diazepam in Schizophrenia: A Preliminary Double-Blind Trial. A.J.Psychiatry 139(4), 489 - 491 (1982)
33. Johnson, D.A.W.: A Double-Blind Comparison of Fluxenthixol, Nortriptyline and Diazepam in Neurotic Depression. Acta Psychiatr.Scand.59, 1 - 8 (1979)
34. Johnstone, E.C., D.G. Cunningham Owens, C.D. Frith, K. McPherson, C. Dowie, G. Riley and A. Gold: Neurotic Illness and its Response to Anxiolytic and Antidepressant Treatment. Psychol.Med.10, 321 - 328 (1980)
35. Kielholz, P. und W. Pöldinger: Die Bedeutung der Tranquilizer in der Depressionsbehandlung. Dt.Ärztebl.3, 84 - 86 (1981)
36. Lader, M.: New Perspectives in Benzodiazepine Therapy. Arzneim.Forsch./Drug Res.30(I), 851 (1980)
37. Mall, G.: Prazepam, ein Tranquilizer mit antidepressiver Wirkung. Diss.d.Universität des Saarlandes (1975)
38. Malsch, U.: Klinische Prüfung des neuen Tranquilizers Demetrin. Therap.Wo.41, 3790 - 3797 (1973)
39. Marquardt, D.W.: Generalized Inverses, Ridge Regression, Biased Linear Estimation, and Nonlinear Estimation. Technometrics 12(3), 591 - 612 (1970)

40. McCurdy, L.: The Short-term Use of Benzodiazepines. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 30(1), 895 - 897 (1980)
41. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impressions. In: Manual for the ECDEU Assessment Battery, ed. by Guy, W. and R.R. Bonato, 12-1 - 12-6, 2. Rev. Ed. Chevy Chase, Maryland 1970
42. Nuller, J.L. and M.N. Ostroumova: Resistance to Inhibiting Effect of Dexamethasone in Patients with Endogenous Depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 61(2), 169 - 177 (1980)
43. Overall, J.E. and H.M. Rhoades: Use of the Hamilton Rating Scale for Classification of Depressive Disorders. *Compr. Psychiatry* 23(4), 370 - 376 (1982)
44. Rennie, T.: Prognosis in Manic-Depressive Psychosis. *Am. J. Psychiatry* 98, 801 - 814 (1942)
45. Rickels, K., P.E. Gordon, B.W. Jenkins et al.: Drug Treatment in Depressive Illness. *Dis. Nerv. Syst.* 31, 30 - 42 (1970)
46. Schatzberg, A.F. and J.O. Cole: Benzodiazepines in Depressive Disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 1359 - 1365 (1978)
47. Schatzberg, A.F. and J.O. Cole: Benzodiazepines in the Treatment of Depressive, Borderline Personality, and Schizophrenic Disorders. *Brit. J. Clin. Pharm.* 11, 17 S - 22 S (1981)
48. Shader, R.I. and D.J. Greenblatt: Benzodiazepines: Some Aspects of their Clinical Pharmacology. *Ciba Found Symp.* 74, 141 - 155 (1979)
49. Shader, R.I. and D.J. Greenblatt: The Use of Benzodiazepines in Clinical Practice. *Brit. J. Clin. Pharm.* 11, 5 S - 9 S (1981)

50. Smith,A.D.M.: Megaloblastic Madness. Br.Med.J.2,1840 - 1845 (1960)
51. Smith,M.T.,L.E.Evans,M.J.Eadie and J.H.Tyrer: Pharmacokinetics of Prazepam in Man. Eur.J.Clin.Pharmacol.16(2),141 - 147 (1979)
52. Spitzer,R.L.,J.Endicott and E.Robins: Research Diagnostic Criteria. Rationale and Reliability. Arch.Gen.Psychiatry 35, 773 - 782 (1978)
53. Weir,J.H.: Prazepam in the Treatment of Anxiety: A Placebo-Controlled Multicenter Evaluation. J.Clin.Psychiatry 39(12), 841 - 847 (1978)
54. Zung,W.W.K. and J.A.Gianturco: Personality Dimension and the Self-Rating Depression Scale. J.Clin.Psychol.27,247 - 248 (1971)

LEBENS LAUF

Am 30. Mai 1957 wurde ich in München geboren und bin das einzige Kind meiner Eltern Alois Langwieser und Hannelore Langwieser, geb. Kares. Mein Vater war bis zu seiner Pensionierung im Jahr 1982 Gymnasiallehrer, meine Mutter Grundschullehrerin.

Von Sept. 1963 bis Juli 1967 besuchte ich die Klassen 1 - 4 der Volksschule an der Grandlstraße in München-Obermenzing, von Sept. 1967 bis Juni 1976 die Klassen 5 - 13 des humanistischen Zweiges des Karlgymnasiums in München-Pasing.

Vom WS 1976/77 bis einschließlich SS 1978 studierte ich Medizin an der Universität Ulm und legte dort nach dem 4. Semester die Ärztl. Vorprüfung ab. Vom WS 1978/79 bis einschließlich WS 1982/83 studierte ich Medizin (klin. Semester) an der Techn. Universität München. Den Dritten Abschnitt der Ärztl. Prüfung legte ich im April 1983 in München ab.

Am 18. April 1983 wurde mir die Approbation als Arzt vom Bayer. Staatsministerium des Innern erteilt.

Am 4.7.1983 wurde ich als Stabsarzt (vorläufig) zur Bundeswehr eingezogen. Mein Wehrdienstverhältnis wurde ab 1.9.1983 in ein Zivildienstverhältnis umgewandelt, da ich nach einem zweiten Gewissensprüfungsverfahren als Kriegsdienstverweigerer aus Gewissensgründen anerkannt worden war.

Seit 1.9.1983 bin ich als Zivildienst leistender Arzt an der Psychiatrischen Klinik der Universität München tätig.



